

PARODONTIITTI JA ALZHEIMERIN TAUTI

Lehto, Jenna
Syventävien opintojen tutkielma
Hammaslääketieteen tutkinto
Lääketieteellinen tiedekunta
Oulun yliopisto
Toukokuu 2021
Dos. Anna-Maija Syrjäla

TIIVISTELMÄ

Lehto, Jenna

Syventävien opintojen tutkielma

Parodontiitti ja Alzheimerin tauti

39 sivua, ei liitteitä

Parodontiitti on lähinnä gram-negatiivisten bakteerien aiheuttama hampaan kiinnityskudoksen tulehdustila. Myös Alzheimerin tautiin liittyy vahvasti tulehdustila. Tämän vuoksi on mielenkiintoista tarkastella, miten suun alueen krooninen tulehduksellinen tila, suusta verenkierron kautta muualle elimistöön levinneet mikrobit ja näiden aiheuttama systeeminen tulehdus voisivat mahdollisesti vaikuttaa aivojen tulehdukselliseen tilaan, Alzheimerin taudin kehittymiseen ja sen etenemiseen. Tämän tutkielman tavoitteena on käydä läpi erilaisia poikittaistutkimuksia, pitkittäistutkimuksia ja systemaattisia katsausartikkeleita liittyen parodontiitin ja Alzheimerin taudin välillä vallitsevaan yhteyteen ja pohtia erityisesti parodontiitin roolia Alzheimerin taudin synnyssä. Mielenkiintoinen kysymys on, voitaisiinko Alzheimerin tautia mahdollisesti tulevaisuudessa ehkäistä parodontiumin hyvällä hoidolla.

Parodontiitissa verenkiertoon voi päästä bakteereja. Bakteerit kulkeutuvat verenkierrosta helposti aivoihin. Alzheimerin tautia sairastavan potilaan aivoihin kertyneestä amyloid- β :sta on löydetty laaja-alaisesti bakteereja ja niiden toksiineja. Alzheimerin tautiin yhdistettyihin bakteereihin kuuluu myös parodontiittibakteereja, kuten *P.gingivalis* ja *T.denticola*.

Parodontiittibakteerien pinnalla on lipopolysakkarideja (LPS), jotka sisältävät proteolyttisiä entsyymejä sekä amyloid- β :n kaltaisia funktionaalisia amyloideja. LPS sekä amyloid- β ovat vastustuskykyisiä hajoamiselle. Amyloidit kulkevat veriaivoesteen läpi ja muodostavat Alzheimerin taudille ominaisia, aivoille sytotoksisia seniiliplakkeja. LPS:a sisältävät bakteerit aiheuttavat Alzheimerin taudissakin havaitun tulehdustilan keskushermostossa.

Parodontiitissa verenkiertoon päässeet tulehduksen välittäjäaineet, sytokiinit, stimuloivat aivoihin päästyään aivojen omia kudossyöjäsoluja, mikroglia-soluja, ja ne alkavat tuottamaan omia sytokiineja, jotka ovat haitallisia hermosoluille. Nuorilla mikroglia-solujen aktivoituminen johtaa reparatiiviseen tulehdusvasteeseen, joka tukahduttaa alkuperäisen proinflammatorisen vasteen. Ikääntyneissä aivoissa tulehdusvaste sen sijaan pahenee. Mikroglia-solut ovat muuttaneet fenotyyppiään aggressiiviseen, tulehdukselliseen fenotyyppiin. Tällaiseen muutokseen mikroglia-fenotyypissä johtaa iän lisäksi amyloid- β , tauproteiinit ja systeeminen tulehdus.

Myös makrofagit ja T-solut pääsevät aivoihin alueilta, joissa veriaivoeste on heikentynyt. Systeemisten tulehdussolujen kudokseen pääsy aiheuttaa adaptiivisten immuunisolujen ilmenemisen ja kudostuhon. Perifeerinen tulehdus indusoi aivojen sytotoksisen amyloid- β :n tuotantoa.

Avainsanat: Alzheimer, lipopolysakkaridi, parodontiitti, sytokiini, tulehdus

SISÄLLYSLUETTELO

Sisällysluettelo.....	3
Tiivistelmä.....	2
Sisällysluettelo.....	3
1 Johdanto.....	5
1.1 Parodontiitti	5
1.1.1 Prevalenssi	5
1.1.2 Etiologia	5
1.1.3 Oireet ja luokitus	9
1.1.4 Patogeneesi	10
1.1.5 Hoito ja ennuste	11
1.2 Alzheimerin tauti	12
1.2.1 Prevalenssi	12
1.2.2 Etiologia, riskitekijät	13
1.2.3 Patogeneesi	15
1.2.4 Hoito ja ennuste	16
2 Parodontiitin ja alzheimerin taudin yhteys.....	17
2.1 Tutkimuksia parodontiitin ja Alzheimerin taudin yhteydestä.....	18
2.1.1 Systemaattiset katsausartikkelit.....	18
2.1.2 Tapausverrokkitutkimukset	20
2.1.3 Pitkittäistutkimukset	24
2.2 Alzheimerin taudin ja parodontiitin vuorovaikutusmekanismit	25
2.2.1 Mikrobit.....	26
2.2.2 Amyloidit ja seniiliplakki	29
2.2.3 Lipopolysakkaridit.....	30
2.2.4 Sytokiinit	31
2.2.5 Systeeminen ja neurologinen tulehdus	32

2.3	Parodontiitin hoidon vaikutus Alzheimerin tautiin.....	34
3	Pohdinta.....	35
	Lähdeluettelo	36

1 JOHDANTO

1.1 Parodontiitti

1.1.1 Prevalenssi

Parodontiitti on maailman kuudenneksi yleisin krooninen sairaus (Eke ym. 2016a). Maailmanlaajuisesti 743 miljoonaa ihmistä eli noin 11% väestöstä kärsii vakavasta kroonisesta parodontiitista (CP) (Maldonado ym 2018). Suomalaisten 30-vuotta täyttäneiden keskuudessa ientulehdusta on 74%:lla ja >4mm ientaskuja on 64%lla ikäluokasta (Parodontiitti: Käypä hoito –suositus, 2019). Yli 6mm:n ientaskuja esiintyy 21%lla. Käypähoidon mukaan vaikean parodontiitin esiintyvyys näyttää lisääntyvän iän myötä, varsinkin 20-40 ikävuoden tienoilla. Parodontiitti näyttää myös olevan yleisempää miesten keskuudessa. Paikallista aggressiivista parodontiittia esiintyy 0,1%:lla suomalaisista. Maailmanlaajuisesti sitä esiintyy 11,2%:lla.

Parodontiitin on todettu lisääntyvän iän myötä (Eke ym. 2016b). Parodontiitin esiintymistä on tutkittu ikääntyneiden (≥ 65 -vuotiaiden) keskuudessa USA:n eri osavaltioissa (Eke ym. 2016a). Nämä tarkasteltavat henkilöt olivat keskimäärin 73-vuotiaita. Parodontiitin keskimääräinen esiintyvyys eri osavaltioiden ikääntyneillä vaihteli 62,3-70%, joten yli 65-vuotiaiden keskuudessa parodontiitista kärsii kaksi kolmasosaa. Parodontiitin todettiin siis olevan jo hyvinkin yleistä ikääntyneiden keskuudessa. Parodontiitin todettiin lisäksi olevan 70-81-vuotiaiden keskuudessa yleisempää kuin 50-59-vuotiailla.

1.1.2 Etiologia

Hampaiden harjaus harvemmin, kuin kaksi kertaa päivässä altistaa gingiviitille ja parodontiitille (Parodontiitti: Käypä hoito –suositus, 2016). Myös epätasaisuudet hampaan juuren pinnalla lisäävät parodontiittiriskiä. Epätasaisuuden aiheuttavia tekijöitä ovat esimerkiksi kruunujen ja täytteiden yli-/alimäärät sekä hammaskivi, jotka keräävät epäpuhtauksia.

Sukupuolella tuntuu olevan monella tapaa vaikutusta parodontiitin riskitekijöiden merkittävyyteen. Naisilla parodontiitti lisääntyy enemmän kuin miehillä ikääntymisen myötä (Eke ym. 2016b). Tupakoinnin lopettaneilla miehillä parodontiittiriski on merkitsevästi koholla, kun taas tupakoinnin lopettaneilla naisilla ei.

Tupakoivilla parodontiitin ilmenemisen todennäköisyys on vähintään 50% suurempi kuin tupakoimattomilla (Eke ym. 2016b). Tupakointi voi lisätä suun patogeenien määrää jopa 150% (Newman ym. 2015). Tupakan savu muuttaa *P.gingivaliksen* geeninilmentymistä, jolloin inflammatorinen vaste voi heikentyä. Amerikkalaistutkimuksessa tupakoimattomilla ja tupakoinnin lopettaneilla naisilla parodontiitin ilmeneminen oli yhtä todennäköistä (Eke ym. 2016b). Tupakoinnin lopettaneilla miehillä parodontiitti taas oli yleisempää kuin miehillä, jotka eivät olleet koskaan tupakoineet.

Uskotaan, että esimerkiksi tupakoijilla mahdollisesti ilmenevä erilainen mikrobiomi suussa voisi edesauttaa parodontiumin kudosten sairastumista (rev. Nociti ym. 2015). Mikrobiston epäillään muuttuvan niin, että anaerobien ja patogeenisten mikrobien määrä kasvaa. Mikrobisto muuttuisi enemmän nimenomaan syvemmissä taskuissa. Tupakoijilla on havaittu enemmän punaisen ja oranssin kompleksin mikrobeja. Esimerkiksi *P.gingivalista*, *T. forsythiaa*, *P. micraa*, *F.nucleatumia* ja *C. rectusta* on löydetty enemmän tupakoivilla potilailla. Joidenkin tutkimusten mukaan subgingivaalisessa biofilmissä ei kuitenkaan olisi eroa tupakoivan ja tupakoimattoman ihmisen välillä. Joissakin tutkimuksissa on myös havaittu, ettei parodontopatogeenien läsnäolossa ollut eroja tupakoivilla ja tupakoimattomilla parodontiittipotilailla. *P.gingivaliksen* on huomattu aiheuttavan pienemmän proinflammatorisen vasteen monosyyteissä ja perifeerisissä veren mononukleaarisoluihin silloin, kun se on altistettuna sikariuuttelelle. On myös havaittu, ettei hygieniavaiheen hoidosta ole tupakoivilla niin paljon hyötyä parodontologisten bakteerien vähentämisessä. Esimerkiksi *P. gingivaliksen*, *T. forsythian* ja *T. denticolan* määrät vähenivät hammaskiven poiston jälkeen enemmän tupakoimattomilla henkilöillä. Mikrobisto muuttui tupakoivilla helpommin takaisin patogeeniseksi subgingivaaliseksi mikrobistoksi hoidon jälkeen. (rev. Nociti ym. 2015).

Tupakoivilla parodontiitti on keskimäärin vakavampiasteinen kuin tupakoimattomilla (rev. Nociti ym. 2015). Syinä tähän pidetään esimerkiksi tupakan aiheuttamia muutoksia mikroverenkierrossa, sen aiheuttamaa oksidatiivista stressiä ja immunoinflammatorisen

systeemin tukahtumista. Nikotiini, hiilimonoksidi, reaktiiviset oksidantit ja akroleiini ovat tärkeimpiä toksineja, joilla on immunomodulatiivisia vaikutuksia. Tupakan ja nikotiinin on todettu stimuloivan vahingollisesti parodontiumin soluja, kuten epiteelisoluja, immuuni- ja luusoluja, sekä ikenen ja parodontaaliligamentin fibroblasteja. (rev.Nociti ym. 2015).

Tupakan toksiinit voivat laukaista pro- ja supressiivisia immunoinflammatorisia vaikutuksia parodontiumissa ja limakalvoilla. Näissä toksineissa on mikrobiaalisia partikkeleita muistuttavia lipopolysakkarideja, jotka voivat kiihdyttää isännän immunoinflammatorisia vasteita. Savukkeiden savun epäillään haittaavan synnynnäistä immuunipuolustusta patogeeneja vastaan, muuttavan antigeenin esittelyä ja muovaavan adaptiivista immuunivastetta. Infektiossa interleukiini-6 inhiboi T-auttajasolujen tuotantoa ja indusoi T-auttaja 17 -solujen muuttumista Transforming growth factor betan (TGF-beetan) läsnä ollessa. Neutrofiilien määrä on tupakoivilla vähentynyt ja niiden fagosytointikyky on heikentynyt. Nikotiini säätelee negatiivisesti muriini-periodontaaliligamenttisoluja. Tupakka inhiboi epiteelisolujen kasvua apoptoosin ja nekroosin kautta. Tupakoivien ientaskunesteessä on enemmän Transforming growth factor alfaa (TNF-alfaa). Eräässä tutkimuksessa tupakoivilla on havaittu korkeampi elastaasiaktiivisuus ientaskunesteessä, mutta vastakkaisiakin tutkimustuloksia on saatu. Ientaskunesteen interleukiini-1-beeta (IL-1beeta) ja interleukiini-1-reseptoriantagonistimäärät ovat vähäisemmät tupakoivilla. Tupakoivan ientaskunesteestä löytyy myös muita sytokiineja, kuten interleukiini-4:ää (IL-4), interleukiini-6:a (IL-6) sekä interleukiini-8:a (IL-8). Tupakoivilla parodontiittipotilailla on havaittu vähentynyt määrä sytokiineja, kemokiineja, ragulatorisia T-soluja ja luonnollisia tappajasoluja. Tupakoivilla on vahva tulehdusvaste varhaiselle bakteerikolonisaatiolle (rev. Nociti ym. 2015).

Syljessä tupakoitsijoilla on vähentynyt määrä prostaglandiini E2:a, laktoferriinia, albumiinia, aspartaattiaminotransferaasia, laktaattidehydrogenaasia ja alkaalista fosfataasia. Seerumissa tupakoivilla on vähemmän osteoprotegeriinia ja osteoklastogeneesin suppressoria sekä suurempi määrä Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligandi (RANKL) / osteoprotegeriini -reseptoriaktivaattoria. Osteoprotegeriinimäärällä on negatiivinen korrelaatio tupakoinnin kanssa. Myös RANKL/osteoprotegeriini -suhde oli suurentunut tupakoivilla ientaskunesteessä. (rev. Nociti ym. 2015).

Amerikkalaistutkimuksessa tasapainossa olevaan diabetekseen ei liittynyt merkitsevästi koholla olevaa parodontiittiriskiä (Eke ym. 2016b). Kuitenkin miehillä, joilla oli huonosti tasapainossa oleva diabetes mellitus, parodontiittiriski oli merkitsevästi koholla. Diabetes mellituksen kestolla ei ollut merkitystä parodontiitin kannalta. Kohonneet glukoosi-arvot lisäsivät parodontiittia naisilla, mutta eivät miehillä. Lihavuus pelkästään ei lisännyt parodontiittia (Eke ym. 2016b).

Diabetes voi aiheuttaa heikentynyttä inflammatorista ja immunologista vastetta ja heikentää parantumista (Polak ym. 2020). Diabetes voi muuttaa parodontiumin mikrobista ympäristöä ja vaikuttaa näin parodontiumin homeostaasiin. Tyypin 2 diabeetikolla, joilla on krooninen parodontiitti, on havaittu bakteeriston erilaisuutta verrattuna diabetesta sairastamattomiin kroonista parodontiittia sairastaviin potilaisiin. Kakkostyypin diabeetikoilla on ikenen alaisessa bakteerifloorassa todettu seuraavia bakteereja: *Aggregaattibakteeri*, *N. Gemella*, *E.*, *Selenomonas*, *Actinomyces*, *Capnocytophaga*, *Fusobacterium*, *Veillonella*, *Streptococcus genera*, *Porphyromonas*, *Filifactor*, *Eubacterium*, *Synergistetes*, *Tannerella* ja *T. genera*. Joukossa on siis myös parodontopatogeneeneja. Kroonista parodontiittia sairastavilta huonossa glykeemisessä kontrollissa olevilta tyypin 1 diabeetikoilta taas löydettiin suurentunut määrä *P. gingivalista*. Sekä parodontiitin että diabetekseen patogeneesiin liittyy inflammaatio sekä systeeminen inflammaatio, joka vaikuttaa muun elimistön homeostaasiin. Hyperglykemia edistää proinflammatorista isännän vastetta parodontiumissa suoraan, sekä edistyneen glykaatiolopputuoteakselin kautta. Tällainen ympäristö tukee katabolisia solutapahtumia (leukosyytit ja fibroblastit), proinflammatoristen sytokiinien tuottoa ja muutoksia RANKL/osteoprotegeriini-suhteessa. Edellinen taas edistää osteoklastien tuottoa ja toimintaa.

Amerikkalaistutkimuksessa korkeakoulun käyneillä oli vähiten parodontiittia (Eke ym. 2016b). Niillä, jotka eivät olleet käyneet lukiota parodontiitti oli yleisempää. Suurin todennäköisyys parodontiitin sairastumiselle on köyhempien keskuudessa.

Suurin osa tutkimuksista puoltaa sitä, että parodontiitilla ja stressillä on positiivinen yhteys (rev. Buduneli 2021). Krooninen stressi muuttaa T-auttajasolu-1-painotteisen immunitetin enemmän kohti T-auttajasolu-2-painotteista immunitettia. Stressitilassa isäntä tuottaa stressihormoneja. Ajatellaan, että jotkin isännän tuottamat hormonit voisivat olla bakteereille niiden kasvua ja infektoimiskykyä lisääviä tekijöitä. Kortisolin tai

hydrokortisonin määrän syljessä ja verenkierrrossa on havaittu olevan sitä suurempi, mitä vakavammasta parodontiitista on kyse. Noradrenaliini vähentää *P.gingivaliksen* ja *A. actinomycetemcomitansin* kasvua ja lisää esimerkiksi *E. corrodensin* kasvua. Adrenaliini ja noradrenaliini voivat aiheuttaa muutoksia geenin ilmenemisessä oksidatiiviseen stressiin sekä *P.gingivaliksen* virulenssitekijöihin liittyen. Noradrenaliini lisää *A. naeslundin* ja *C. graciliksen* kasvua ja vähentää *P. gingivaliksen* ja *T. forsythian* kasvua. Ajatellaan, että kortisoli voisi lisätä *P.gingivaliksen* kasvua, mutta samanlaista vaikutusta ei ole havaittu *T. forsythian*, *T. denticolan* tai *A. actinomycetemcomitansin* osalta (rev. Buduneli 2021).

Virusinfektiot lisäävät bakteerien adheesiota soluihin parhaimmillaan jopa 3,6-kertaiseksi (Newman ym. 2015). Esimerkiksi HIV infektio lisää riskiä haavaiselle parodontiitille. Muita subgingivaalista mikrobistoa muuttavia virusinfektioita ovat Herpes ja human Cytomegalovirus (hCMV). Potilaan saama sädehoito voi altistaa myös kiinnityskudosten menetykselle (Parodontiitti: Käypä hoito –suositus, 2016).

1.1.3 Oireet ja luokitus

Parodontiitti tulee kyseeseen, kun hampaistosta löydetään vähintään kaksi yli 4mm ientaskua, ikenet vuotavat verta ientaskumittauksen yhteydessä tai on todettavissa luukatoa radiologisesti. (Parodontiitti: Käypä hoito –suositus, 2019). Tällöin nämä kaksi kiinnityskatoa menettänyttä hammasta eivät saa sijaita vierekkäin. Puhutaan vaikeasta parodontiitista, kun ientaskut ovat syventyneet yli 5mm. Parodontiittia tutkittaessa otetaan huomioon parodontiitin vaihe, yleistyneisyys, riskiluokka sekä komplisoituneisuus. Vaiheessa I, eli alkavassa parodontiitissa horisontaalista kiinnityskatoa ilmenee <15% juuren pituudesta. Vaiheessa II (keskivaikea) kiinnityskato on jo 15-33%. Vaiheessa III (vaikea) on syventyneet \geq 6mm ientaskut ja kiinnityskatoa on yli 5mm. Luukato on edennyt tässä vaiheessa jo juuren keski-/apikaalikolmannekseen. Vaikeasta parodontiitista puhutaan myös silloin, kun potilaalta löydetään vertikaalisia luutaskuja tai hänellä on II-III asteen furkaatioita. Vaiheessa IV (pitkälle edennyt) parodontiitin takia on menetetty > 5 hammasta, potilaalla voi olla < 20 hammasta tai hänen purentansa on vaarassa. Paikallistuneessa parodontiitissa sairautta esiintyy < 30% hampaista ja yleistyneessä parodontiitissa \geq 30%:ssa. Riskiluokitus määrytyy niin, että riskiluokassa A ei ole havaittu kiinnitys- ja luukatoa edellisen 5 vuoden aikana, luukato%/ikä on <0,50 ja potilas on savuton.

Riskiluokassa B kiinnitys- ja luukatoa on $< 2\text{mm}$, luukato%/ikä on 0,50-1,0, potilas tupakoi < 10 savuketta päivässä tai hän on diabeetikko, jonka HbA1c arvo on $< 7\%$. Riskiluokassa C potilaalla on kiinnitys- ja luukatoa $\geq 2\text{mm}$, luukato%/ikä on > 1 , potilas tupakoi yli 10 savuketta päivässä tai hänen HbA1c $\geq 7\%$.

1.1.4 Patogeneesi

Parodontiittia edeltää usein gingiviitti, eli ientulehdus. Syy ientulehdukselle on yleensä bakteeriplakki ja hammaskivi, joka on mineralisoitunutta plakkia (Newman ym 2015:116-131). Parodontiittiin sairastumisriski kasvaa iän myötä. Plakin kertyminen aiheuttaa ientaskujen syventymistä, joka taas lisää plakin kertymistä ientaskuun. Ientaskuneste aiheuttaa plakin mineralisaatiota ja subgingivaalisen hammaskiven kertyminen lisääntyy. Ikenistä tulee vuotelevaiset ja ilmenee luutuhhoa hampaan läheisyydessä. Parodontiitissa bakteerikanta on dysbioottinen. Tulehtuneilla alueilla on havaittavissa kokkibakteerien vähenemistä ja sauvojen ja spirokeettojen lisääntymistä (Newman ym. 2015: 132-169). Myös gram-negatiivisten bakteerien määrä lisääntyy, ja patogeenit ovat liikkuvaisempia ja proteolyyttisempiä. Tietyillä bakteereilla on yhteys parodontiitin etenemiseen; näitä ovat *A. actinomycetemcomitans*, *T. forsythia*, *T. denticola* ja *P. gingivalis*. Muita parodontiitissa mahdollisesti ilmeneviä bakteereja ovat esimerkiksi *P. intermedia*, *P. nigrescens*, *C. rectus*, *E. nodatum* sekä erilaiset spirokeetat.

Isännän immuunijärjestelmä tunnistaa bakteeriproteiinit ja aiheuttaa tulehdusvasteen. Tulehdusvaste aiheuttaa taas vuorostaan kudostuhhoa tulehdusalueella. (Newman ym. 2015: 132-169). Bakteerit tuottavat ekstrasellulaarisia proteolyyttisiä entsyymejä, jotka aiheuttavat kudostuhhoa muuttamalla isännän immuunivastetta. Bakteerit tuottavat lisäksi tuotteita, jotka aiheuttavat itsessään vahinkoa epiteelille ja sidekudokselle (Newman ym. 2015: 219-223). Tällaisia tuotteita ovat esim. kollageenaasit, hyaluronaasit, proteaasit, kondroitiinisulfataasit ja endotoksiinit. Monosyytit ja bakteerit tuottavat bakteerien erittämien aineiden johdosta mm. prostaglandiini E2:sta, interferoneja, tuumorinekroositekijöitä sekä IL-1:ä. IL-1 stabiloi fibroblastien apoptoosia tulehduksessa. Parodontaalisen vaurion syntyessä ensimmäinen vaihe on vaskulaariset muutokset johtuen mikrobiaktiivisuudesta. Tällöin kapillaarit laajenevat ja verenkierto lisääntyy. Alueella havaitaan myös fibriinieksudaattia ja lymfosyyttien kerääntymistä. Alue alkaa punoittaa, kun kapillaarit lisääntyvät. Myös

ienverenvuotoa on havaittavissa ientaskuja mitattaessa. Kollageenin määrä alkaa vähentyä. Fibroblastit käyvät läpi solutoksia muutoksia. Bakteerit houkuttelevat paikalle PMN-soluja. Ajan myötä alueella alkavat vallita plasmassolut ja B-lymfosyytit. B-lymfosyytit tuottavat IgG:a ja IgG3:a. Plakin kertymisen alusta 2-3 viikon päästä alueella vallitsee jo krooninen ientulehdus. Verisuonet supistuvat ja verenvirtaus hidastuu. Ien kärsii hapen puutteesta ja saattaa punertavan värin lisäksi olla hieman sinertävä. Bakteerit ja PMN-solut tuottavat kollageenaaseja. Pitkälle edenneessä vauriossa vaurio yltää jo alveolaariseen luuhun ja voidaan puhua jo parodontiitista ientulehduksen sijasta.

Luun vaihduntaa kontrolloi nukleaarisen tekijä- β B (RANK)/RANK-ligandi (RANKL)/osteoprotegeriini (OPG) systeemin reseptoriaktivaattori (Newman ym. 2015: 76-100). RANK on osteoklastien progenitorisolujen ja kypsien osteoklastien pintareseptori. RANKL on ligandi, joka sitoutuu RANK:iin. Sitä eritetään luuytimessä, stroomasoluissa, osteoblasteissa ja fibroblasteissa. Myös t-solut tuottavat RANKL:a. RANKL:n sitoutuminen RANK:iin aiheuttaa osteoklastien erilaistumisen ja aktivaation, jolloin alkaa tapahtua luuresorptiota. OPG sitoutuu RANK:iin aivan samalla lailla, kuin RANKL aiheuttaen kuitenkin päinvastaisen vasteen. OPG näin ollen inhiboi osteoklastien erilaistumista ja tätä kautta luuresorptiota. Parodontiittia sairastavilla potilailla on lisääntynyt määrä IL-1 β :aa ja TNF- α :aa, jotka säätelevät RANKL- ja OPG-eritystä. On havaittu, että RANKL on lisääntynyt, kun taas OPG vähentynyt tulehtuneilla parodontiumin alueilla. Tästä aiheutuu luutuhon lisääntymistä näillä alueilla.

1.1.5 Hoito ja ennuste

Parodontiitti alkaa gingiviittinä, eli ikenien verenvuotona harjatessa tai langatessa (Parodontiitti: Käypä hoito –suositus, 2016). Sairauden tietää edenneen parodontiitiksi, kun ientaskut ovat syventyneet ja on havaittavissa hampaiden kiinnityskatoa ja alveoliluun resorptiota. Kroonista parodontiittia hoidetaan poistamalla hampaistosta hammaskiveä ja plakkia esimerkiksi instrumentoiden tai ultraäänellä. Oleellista parodontiitin paranemisessa on omahoito, eli se miten hyvin potilas itse pitää huolta hampaistaan. Siksi hoidon tärkeänä osana on potilaan informointi parodontiitin syistä ja hoidosta sekä potilaan motivointi omahoitoon tätä kautta. Potilasta olisi hyvä opastaa oikeaoppiseen hampaiden puhdistukseen, jotta hänellä on edellytykset hyvään omahoitoon. Hampaiden harjaus tulisi

tehdä kaksi kertaa päivässä ja hammasvälit tulisi puhdistaa säännöllisesti. Tupakointi suositellaan lopetettavan. Tinafluoridia ja sinkkisitraattia sisältävät hammastahnat ovat hyviä ientulehduksen ehkäisyyn. Kroonisen parodontiitin hoidossa mikrobilääkitys voi tulla kyseeseen, jos tauti on aggressiivinen tai potilaalla on tiettyjä yleissairauksia kuten diabetes, joka ei ole hoitotasapainossa tai jos hänellä on immunosuppressiotila. Lääkityksenä on usein metronidatsoli johon voidaan yhdistää amoksisilliini. Tämän lääkeyhdistelmän lisäksi voidaan käyttää doksisykliiniä, jos potilas reagoi huonosti hoitoihin. Joskus hampaan poisto voi tulla kyseeseen, jos parodontiittisella hampaalla ei ole pitkäaikaisennustetta. Kuitenkin poistoa yritetään välttää viimeiseen asti ja pelastaa hammas hoidollisesti, mikäli se on mahdollista, sillä implantti on usein vielä huonoennusteisempi kuin parodontiitista parantunut hammas.

1.2 Alzheimerin tauti

1.2.1 Prevalenssi

Kolmasosa yli 65-vuotiaista sanoo kärsivänsä jonkinasteisista muistiongelmista, vaikka taustalla ei välttämättä ole muistisairautta (Muistisairaudet: Käypä hoito -suositus, 2017). Dementiatapauksista n. 70% on Alzheimerin taudista johtuvia. Maailmanlaajuisesti vuonna 2005 uusia Alzheimer-tapauksia ilmeni n. 3,22 miljoonaa (Reitz & Mayeux 2014). 60-vuotta täyttäneiden ja sitä vanhempien keskuudessa dementia oli yleisintä Pohjois-Amerikassa ja Länsi-Euroopassa. Seuraavana tulivat Latinalainen Amerikka ja Kiina. Dementian esiintyvyys kasvaa eksponentiaalisesti iän lisääntyessä. Alzheimerin taudin esiintyvyys on dementian esiintyvyyden kaltainen.

Vuonna 2016 195 maata kattavassa tilastossa oli 43,8 miljoonaa dementiaa sairastavaa potilasta, joka on hieman yli kaksi kertaa enemmän, kuin vuonna 1990 (20,2 miljoonaa) (GBD 2016 Dementia Collaborators 2019). Naisia näistä 43,8 miljoonasta oli enemmistö (27 miljoonaa). Yleinen dementian lisääntyminen väestössä saattaa johtua ikääntymisestä ja ihmisten määrän lisääntymisestä. Eniten dementiaa sairastavia näytti näiden tilastojen mukaan olevan Turkissa, seuraavaksi eniten Brasiliassa ja vähiten Ghanassa. Tiedot olivat ikästandardoituja. Dementian yleisyys lisääntyy molemmilla sukupuolilla iän karttuessa.

1.2.2 Etiologia, riskitekijät

Vielä ei ole tiedossa, mikä on Alzheimerin taudin synnyn pohjimmainen aiheuttaja (Juva 2018). Matala koulutustaso, tupakointi, liikunnan puute, masennus, keski-ikä hypertensio, diabetes mellitus ja keski-ikä lihavuus ovat yhteydessä Alzheimerin taudin syntyyn noin 30-50%:ssa Alzheimeritapauksista (Teixeira ym. 2017).

Alzheimerin tauti ei useimmiten ole perinnöllinen, mutta sairauden geneettinen tausta voidaan joissain tapauksissa havaita (Juva 2018). Alzheimerin tauti on luokiteltu varhain alkavaan (<65v. Early Onset Alzheimer Disease, EOAD) ja myöhemmin alkavaan Alzheimerin tautiin (>65v. Late Onset Alzheimer Disease, LOAD) (Reitz & Mayeux 2014). EOAD-tapauksia on vain n.5% kaikista todetuista Alzheimerin taudeista ja loput ovat LOAD-tapauksia (Pritchard ym. 2017).

EOAD etenee usein nopeammin, ja se periytyy Mendelistisesti, mutta muutoin EOAD ja LOAD eivät juuri eroa toisistaan (Reitz & Mayeux 2014). EOAD periytyy pääasiassa autosomissa. Tärkeänä EOAD:in periytymisessä pidetään lähinnä kolmea geeniä: amyloidiprekursoriproteiini (APP), preseniliini-1 (PSEN1) ja preseniliini-2 (PSEN2). Nämä geenit koodaavat proteiineja, joita tarvitaan APP:n hajoamiseen ja Amyloidi- β :n tuotantoon. APP on amyloidi- β -peptidien lähde (Turner ym. 2003). Amyloidi- β -peptidit taas muodostavat amyloidiplakin Alzheimerin taudissa.

LOAD ei periydy mendelistisesti (Reitz & Mayeux 2014). Se periytyy kaksinkertaisella todennäköisyydellä sellaiselle henkilölle, jonka suvun ensimmäisessä polvessa on esiintynyt Alzheimerin tautia. LOAD:n ajatellaan johtuvan 60-80%:sti geneettisistä tekijöistä.

Lisäksi apolipoproteiini- ϵ 4-alleelin (APOE- ϵ 4-alleelin) esiintyminen genomissa lisää Alzheimerin taudin riskiä (Reitz & Mayeux 2014). Yksi alleeli lisää riskin 2-3 -kertaiseksi kun taas kaksi alleelia jopa viisinkertaiseksi verrattuna sellaiseen yksilöön, jolla alleelia ei ole. APOE on lipidia sitova proteiini (Reitz & Mayeux 2014).

Kohonnut verenpaine keski-ikässä lisää kognitiivista heikentymää myöhäisemmällä iällä ja on yhdistetty myös Alzheimerin taudin riskiin (Reitz & Mayeux 2014). Alzheimerin taudin riskin ajatellaan johtuvan siitä, että korkea verenpaine aiheuttaa proteiinien tihkumista

veriaivoesteen läpi aivoihin, joka taas voi aiheuttaa vaurioita aivoissa, kuten soluvaurioita tai synapsitoiminnan heikkenemistä ja apoptoosia (Reitz & Mayeux 2014).

Tyypin 2 diabetes (T2D) lähes kaksinkertaistaa Alzheimerin taudin riskin (Reitz & Mayeux 2014). Mekanismin ajatellaan mahdollisesti liittyvän siihen, että T2D on riski infarkteille, jotka taas saattavat lisätä amyloidiplakkien kertymistä. Myös potilaan pistämä insuliini voi läpäistä veriaivoesteen ja aiheuttaa 42-aminohappo- β -amyloidin ($A\beta_{42}$) pitoisuuden nousua aivoselkäydinnesteessä. Aivoissa on insuliinireseptoreita. Niitä on myös hippokampuksessa ja entorinaalisella aivokuorella, jotka usein vahingoittuvat LOAD:ssa ensimmäisenä. Insuliinia hajottava entsyymi (IDE) on yhdistetty myös Amyloidi- β :n puhdistumaan aivoissa. Amyloidi- β ja insuliini kilpailevat IDE:stä puhdistajana. Tämän takia aivoissa esiintyvä insuliini voi lisätä $A\beta$ -saostumaa ja tau-proteiinifosforylaatiota ja näin olla osallisena LOAD:n patogeneesissä. Hyperfosforyloituneet tau-proteiinit ovat Alzheimerin taudissa neurofibrillikimpuiksi kertyviä komponentteja, jotka normaalisti fosforyloituaan muodostavat mikrotubuluksia (Teixeira ym. 2017). Myös sekä yli- että alipainon on havaittu olevan yhteydessä sekä dementiaan että Alzheimerin tautiin (Reitz & Mayeux 2014).

Tupakoinnin yhteydestä Alzheimerin tautiin on saatu ristiriitaisia tuloksia (Reitz & Mayeux 2014). Tupakointi lisää vapaiden radikaalikaalien syntymistä johtaen oksidatiiviseen stressiin. Tupakointi voi lisätä myös fagosyyttien aktivoimisella oksidatiivisia vaurioita. Tupakointi voi vaikuttaa Alzheimerin tautiin lisäten aivoverisuonisairauksia. Toisaalta tupakassa oleva nikotiini lisää asetyylikoliinireseptoreita tasapainottaen Alzheimerin taudissa ilmenevää asetyylikoliinivajetta. (Reitz & Mayeux 2014).

Traumaattisen aivovaurion jälkeen aivoissa ja selkäydinnesteessä Amyloidi- β - ja tau-patologia lisääntyvät (Reitz & Mayeux 2014). Aivoselkäydinnesteen Amyloidi- β pitoisuudet kasvavat ja APP:tä ylituotetaan. Tämä johtuu siitä, että traumaattinen aivovaurio lisää taun hyperfosforylaatiota ja aivoveriesteen tuhoutumista (Ramos-Cejudo ym 2018). $A\beta$:n kertymismekanismi aivovaurion jälkeen on edelleen epäselvä. Kuitenkin aivovaurion aiheuttama vaskulaarinen stressi aiheuttaa veriaivoesteen häiriön, jonka on todettu aiheuttavan iskeemistä vauriota ja $A\beta$:n kertymistä. $A\beta$:n kertymiseen aivovaurion jälkeen johtaa hyperperfuusio ja yleinen vaskulaarinen dysfunktio sekä iskemia. Hyperperfuusiossa β - ja γ -sekretaasit aktivoituvat johtaen lisääntyneeseen $A\beta$ - tuotantoon. Myös trauman aiheuttamat lämpötilavaihtelut voivat muuttaa aivojen metaboliaa. Aivovaurion jälkeinen

metabolinen asidoosi voi muuttaa ympäristön pH:ta. A β , kuten muutkin proteiinit, on taipuvainen kertymään pH-riippuvaisesti.

Län karttuessa myös Alzheimerin taudin riskitekijät kertyvät, joten ikää voidaan pitää Alzheimerin taudin suurimpana riskitekijänä (Muistisairaudet: Käypä hoito -suositus, 2017). Alzheimerin tautia sairastavilla potilailla keskimääräistä yleisempää on sosiaalinen inaktiivisuus, alhainen koulutustaso, fyysisen aktiivisuuden vähäisyys, runsaampi alkoholin kulutus, aivovammat sekä masennustaipumus.

1.2.3 Patogeneesi

Alzheimerin taudille on tyypillistä hermosolujen, valkoisen aineen ja synapsien kato sekä mikroglioosi (Teixeira ym. 2017). Taudissa seniiliplakki ja neurofibrillirikimput kertyvät erityisesti etuaivokuoren ja hippokampuksen alueelle. Neurofibrillirikimput ovat intrasellulaarisia ja koostuvat hyperfosforyloituneesta tau-proteiinista. Tau-proteiini muodostaa normaalisti fosforyloituneensa mikrotubuluksia. Seniiliplakki taas koostuu pääasiassa ekstrasellulaarisesta amyloidi- β -nimisestä peptidistä, joka on syntynyt proteolyyssillä amyloidiprekursoriproteiinista (APP) β - ja γ -sekretaasien avulla. Amyloidi- β :ssa on 39-43 aminohappoa. Amyloidi- β saattaa olla seurausta infektiosta (Pritchard ym. 2017). Nykyään ajatellaan, että se kuuluisi antimikrobisiin peptideihin (Tanila ym. 2018). Se kiinnittyy bakteerien soluseinään, jolloin se estää mikrobin vuorovaikutusta isäntäsolun kanssa ja rikkoo bakteerien solukalvoa. Amyloidi- β :n on todettu edesauttavan esimerkiksi salmonellan tai HSV1-viruksen aiheuttaman aivotulehduksen paranemista. Sen lisäksi, että amyloidi- β :lla on näitä hyviä vaikutuksia, se aiheuttaa toisaalta ympäröivien hermosolujen kuolemaa sytotoksisten ominaisuuksiensa takia (Pritchard ym. 2017). Erään teorian mukaan amyloidi- β :n kertyminen olisi syy synapsikatoon ja hermosolujen kuolemaan. Amyloidi- β :n kertyminen ei kuitenkaan korreloi taudin oireiden kanssa, vaan tau-proteiinin kertyminen aivoihin näyttäisi ennemminkin olevan suoraan yhteydessä oireiden, kuten kognition heikkenemisen, pahenemiseen.

Alzheimerin taudin lievässä vaiheessa potilaalla ilmenee lähimuistin heikkenemistä sekä uusien asioiden oppimisvaikeuksia (Muistisairaudet: Käypä hoito -suositus, 2017).

Keskittymiskyky heikkenee ja sanat voivat olla hukassa. Potilas saattaa olla ahdistunut ja vetäytynyt. Potilaalla voidaan todeta sisemmän ohimolohkon kuduskatoa magneettikuvantamisessa (MK) tai tietokonetomografiassa (TT). Selkäydinnesteessä voidaan todeta beeta-amyloidipeptidi 42:n määrän väheneminen sekä myöhemmässä vaiheessa myös tau- ja fosfo-tau-proteiinipitoisuuden lisääntymistä. Muutokset voidaan havaita myös positroniemissiotomografia(PET)-kuvantamisella. Taudin keskivaikeassa vaiheessa potilaalla alkaa olla jo sairautentunnon heikkenemistä ja arjen askareet vaikeutuvat. Potilas saattaa eksyillä ja hänellä voi olla uniongelmiä. Taudin edetessä vaikeaan vaiheeseen potilaalla on jo vakavia puheen tuottamisen ja ymmärtämisen ongelmia ja hän ei enää selviä arkiaskareista ilman apua.

1.2.4 Hoito ja ennuste

Jos potilas kokee muistiongelmia, niiden syy tulee selvittää muistipoliklinikalla esim. muistitestillä, laboratoriotutkimuksilla sekä aivokuvantamisella (Muistisairaudet: Käypä hoito -suositus, 2017). Jos potilaalla todetaan Alzheimerin tauti, voidaan lääkityksenä aloittaa jokin asetyylikoliiniesteraasin estäjä tai memantiini. Asetyylikoliiniesteraasin estäjää käytetään varsinkin Alzheimerin taudin varhaisvaiheessa. Memantiini otetaan mukaan lääkitykseen, kun kyseessä on keskivaikeaksi tai vaikeaksi edennyt Alzheimerin tauti. Alzheimerin taudin syntyä voidaan jo ennalta ehkäistä vähentämällä elintapojen riskitekijöitä: aivojen haastamisen lisääminen, masennuksen varhaisvaiheen hoito, aivovammojen välttäminen, yleisterveyden ylläpitäminen, liikkuminen, ylipainon ja kovien rasvojen välttäminen sekä alkoholin ja tupakan käytön rajoittaminen (Juva 2018). Alzheimerin tauti, kuten muutkin dementiaa aiheuttavat sairaudet, pyritään diagnosoimaan mahdollisimman aikaisessa vaiheessa (Muistisairaudet: Käypä hoito -suositus, 2017). Diagnosoimisen jälkeen potilaalle tehdään kuntoutus- ja hoitosuunnitelma, joka tarkistetaan vähintään vuoden välein. Alzheimerin tauti on etenevä muistisairaus, johon ei toistaiseksi ole parantavaa hoitoa. Potilaan kykyä asua kotona tuetaan esimerkiksi lääkityksin ja tukipalveluin.

Dementiaa saattaa ehkäistä esimerkiksi omega-3-rasvahapot ja antioksidantit (Muistisairaudet: Käypä hoito -suositus, 2017). Antioksidanttina toimivien flavonoidien vaikutuksesta Alzheimerin taudin ehkäisyssä on saatu kohtalaisen lupaavia tuloksia mutta

tutkimukset ovat kesken. Muita kohtalaisen lupaavia ehkäisykeinoja saattaisi tutkimuksien mukaan olla fyysisen aktiivisuuden lisääminen ja kognitiivinen harjoittelu.

2 PARODONTIITIN JA ALZHEIMERIN TAUDIN YHTEYS

10 vuotta kestänyt parodontiitti lisää Alzheimerin taudin kehittymisen riskiä kaksinkertaiseksi (Singh Rao & Olsen 2019). Parodontiumin terveys Alzheimerin tautia sairastavilla potilailla huononee taudin etenemisen mukaan ja on yhteydessä myös kognition alentumiseen. (Teixeira ym. 2017). Alzheimerin tautia ja kroonista parodontiittia yhdistää vanhempi ikä ja menetettyjen hampaiden määrä (Singh Rao & Olsen 2019). Krooninen inflammaatio lisää veriaivoesteen läpäisevyyttä tuhoamalla tiiviitä soluliitoksia (rev. Kamer ym. 2020).

Erään hypoteesin mukaan perifeeriset infektiot voivat päästä keskushermostoon (Teixeira ym. 2017). Veriaivoesteen läpäisevyyden lisääntyminen voi helpottaa amyloidien tai niiden kaltaisten proteiinien pääsyä aivoihin myös muualta kehosta (Pritchard ym. 2017). *P.gingivaliksen* infektoimilla eläimillä, joilla oli hippokampuksessa tulehduksen aiheuttamaa tuhoutumista, oli aivojen verenkierrossa havaittavissa IgG:tä ja gingipaiineja. Kohonneet IgG-tasot ovatkin ominaisia sekä Alzheimerin taudille, että parodontiitille (Teixeira ym. 2017). Hippokampuksen verisuonisto voi tuhoutua neutrofiilien ja makrofagien fagosyyttisen oksidatiivisen syöksyn myötä *P.gingivalis* -infektiossa (Pritchard ym. 2017).

Parodontiitti on yksi syy hampaiden menetykselle (Pritchard ym. 2017). Yli 16 hampaan menetys keski-ikässä on yhdistetty dementiaan OR 1,56 (85% CI 1.12-2.18). Myös hampaiden harjaamatta jättäminen on yhteydessä dementiaan.

2.1 Tutkimuksia parodontitiin ja Alzheimerin taudin yhteydestä

2.1.1 Systemaattiset katsausartikkelit

Dioguardi ym. kävivät systemaattisessa katsauksessaan läpi viimeisimpiä, kolmenkymmenen vuoden aikana julkaistuja tutkimuksia hypoteesinaan parodontiitissa vallitsevan tulehdustilan ja bakteerien vaikutus Alzheimerin taudin patogeneesiin (rev.Dioguardi ym. 2020). Systemaattiseen katsaukseen otettiin kirjallisuuskatsauksia, in vitro -kokeita ja kliinisiä tutkimuksia, joita lopuksi karsiutui jäljelle 1989-2019 välillä julkaistut 15 tutkimusta analyysiä varten. Katsauksessa suurin yhtymäkohta *P.gingivaliksen* ja Alzheimerin taudin välillä havaittiin liittyen *P.gingivaliksen* aiheuttamaan tulehdukselliseen toimintaan mikrogliaa kohtaan. Reaktio välittyy *P.gingivaliksen* LPS:n välityksellä. Eräässä katsauksen tutkimuksissa havaittiin LPS-Pg-altistuksen suuri yhteys oppimiseen ja muistin huononemiseen Katepsiini B- (CatB)-riippuvaisilla hiirillä, mutta ei siitä riippumattomilla hiirillä. Katepsiini B lisää IL-1 β ja amyloidi- β -tuotantoa mikrogliasoluista. Se on tärkeä osatekijä neuroinflammation välittämisessä (toll-like reseptori (TLR) -tuotannon lisääntyminen) ja amyloidi- β :n sakkautumisessa. Katepsiini-B-riippuvaisilla hiirillä CatB nousi mikrogliasoluissa ja hermosoluissa. LPS-Pg:llä nähtiin siis yhteys muistin huononemiseen keski-ikäisillä CatB-riippuvaisilla hiirillä. Katepsiini-B on siis tärkeä linkki parodontitiin ja Alzheimerin taudin välillä.

Dioguardi ym. (2020) systemaattisessa katsauksessa havaittiin myös yhteys kroonisen parodontiittibakteeraltistuksen ja keski-ikäisten hiirten Alzheimerfenotyyppillä, muisti- ja oppimisvaikeuksilla. Krooninen LPS-Pg altistaminen huononsi muistia keski-ikäisillä hiirillä. *P.gingivalis* lisäsi amyloidi- β :n tuotantoa siis Katepsiini-B/ nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells (CatB/NF- κ B) -aktivaatiolla ja TLR-2 ja IL-1 β -aktivaatiolla. Alzheimerin taudista kärsineen potilaan kuolemanjälkeisissä tutkimuksissa on havaittu aivoissa *P.gingivalista* ja ienperäisiä antigeenejä.

Proinflammatorisia sytokiineja, kuten IL-1 β , TNF- α , CRP ja amyloidi- β :aa löytyi hiirten aivokudoksesta, kun *P.gingivalista* päätyi parodontiumin kudokseen. Gingipaiini-inhibiittorin on havaittu blokkaavan gingipaiinineurodegeneraatiota ja vähentävän *P.gingivaliksen* määrää ja tulehdusreaktiota sille hiiren aivoissa. Joissain tutkimuksissa oli havaittu aivoissa vasta-aineita *P.gingivalista* vastaan.

Dioguardi ym. 2020 systemaattisessa katsauksessa havaittiin myös suurentunut riski Alzheimerin taudille niillä potilailla, joilla oli kohonneet IgG vasta-aineet *A.naeshlundii*. *A.naeshlundii* on tyypillinen bakteeri plakissa ja ientulehduksessa sekä myös karieksessa esiintyvä bakteeri. Aggressiiviselle parodontiitille tyypillisen *E.nodatumin* IgG on liitetty matalaan Alzheimerin taudin riskiin. Alzheimerin tautia sairastavilla potilailla on havaittu parodontiittia, serologisia markkereita ja tulehduksellisia välittäjäaineita. Seerumin IgG-konsentraatio, TNF- α ja IL-10 ovat yhteydessä kognitiiviseen alenemaan. Alzheimerin tautia sairastavilla potilailla havaittiin korkeampi vasta-ainereaktio *F.nucleatumia* ja *P.intermediaa* kohtaan verrattuna Alzheimerin tautia sairastamattomiin potilaisiin.

Dioguardi ym. 2020 systemaattisessa katsauksessa kuvattiin myös hampaiden menetyksen yhteyttä kognition heikkenemiseen. Hampaiden puutos dementoitumattomilla potilailla on yhdistetty aivojen harmaan aineen häviämiseen hippokampuksessa, häntätumakkeessa ja oikealla ohimopuoliskolla. Nämä alueet vastaavat oppimisesta ja muistista. Alzheimerin tautia sairastavilla potilailla on ruoan nielemis- ja sulattamisongelmia, jotka voivat osaltaan vaikuttaa suun terveyteen. Oppimisen ja muistin alenemaa on havaittu aikuisilla hiirillä, joilla on jouduttu poistamaan hampaita. Tutkimuksissa on havaittu yhteys dementialla ja suunhygienialla, suun pehmytkudosongelmilla, stomatiitilla, ja syljenerityksen määrällä.

Toisessa systemaattisessa katsauksessa Leira ym. tutkivat mahdollisia yhteyksiä parodontiitin ja Alzheimerin taudin välillä (rev.Leira ym. 2017). Systemaattisessa katsauksessa kiinnitettiin huomiota lähinnä siihen, onko Alzheimerin tautia sairastavilla potilailla enemmän parodontiittia tai parodontiittipotilailla Alzheimerin tautia. Tutkimukset, joita otettiin mukaan systemaattiseen katsaukseen, olivat kohorttitutkimuksia, tapaus-verrokki-tutkimuksia sekä poikittaistutkimuksia. Tutkimuksissa oli otettu huomioon taskusyvyys ja kiinnitystaso sekä todettu Alzheimerin tauti esimerkiksi kognitiivisin testein. Katsaus suoritettiin tammikuussa 2016 ja lopulta siihen valikoitui viisi tutkimusta Euroopasta, Amerikasta ja Aasiasta vuosilta 1994-2015. Meta-analyysiin valikoitui kolme tutkimusta: poikkileikkaustutkimus, tapaus-verrokki-tutkimus ja pitkittäinen havainnointitutkimus. Tutkimuspopulaation koot vaihtelivat 42-409 potilaaseen. Kolmeen tutkimukseen perustuva meta-analyysi paljasti voimakkaan yhteyden parodontiitin ja Alzheimerin taudin välillä. Vakavalla parodontiitilla oli suurempi yhteys OR 2.98 (95% CI: 1.58–5.62), kuin kaikilla parodontiitin muodoilla 1.69 (95% CI: 1.21–2.35). Vakava parodontiitti osoittautui yleisemmäksi Alzheimerin tautia sairastavilla potilailla (20,7%),

kuin kontrolleilla (6,7%) (OR 2.89, 95% CI: 1.46–5.73). Alzheimerin tautia sairastavilla potilailla 93,7%:lla löytyi aivoista spirokeettoja, kun taas terveillä potilailla luku oli vain 33,3%. Poikittaistutkimuksessa havaittiin yhteys *P.gingivaliksen* serologisten merkkiaineiden ja alhaisen kognition välillä vanhuksilla. Dementoituneilla potilailla on havaittu myös merkitsevästi enemmän tarvetta hampaiden puhdistusapuun verrattuna kognitioltaan terveisiin henkilöihin (58.2 vs. 0.9%,). Alzheimerin taudin ja parodontiitin välillä saattaa siis olla kaksisuuntainen yhteys. Vuoden seurannassa dementiapotilailla havaittiin myös enemmän plakin kertymistä. Katsauksen huonona puolena on katsaukseen ja meta-analyysiin valikoituneiden tutkimusten vähäinen määrä.

2.1.2 Tapausverrokkitutkimukset

Holmer ym. (2018) tutkivat tapaus-verrokki-tutkimuksessaan parodontiitin ja Alzheimerin taudin riskin yhteyksiä (Holmer ym. 2018). Hypoteesinaan heillä oli, että parodontiumin sairaus liittyisi suurentuneeseen kognition alenemaan (lievään kognition alenemaan tai subjektiiviseen kognition alenemaan) sekä Alzheimerin tautiin. Tutkimus suoritettiin yli kolmen vuoden ajanjaksolla Huddingessa, Tukholmassa, Ruotsissa. Tutkimukseen osallistui 154 potilasta Karoliinisen instituutin muistiklinikalta. Potilaat jaoteltiin kolmeen ryhmään. Alzheimerin tautia sairastaviin potilaisiin (n=52), lievän kognition aleneman ryhmään (n=51), sekä subjektiiviseen kognition alenemaan (n=51). Keski-ikä oli tapauksilla 70 vuotta. Miehiä tapauksista oli 45,7%. Dementoitumista arvioitiin terveyshistorian, lääketieteellisten tutkimusten ja Mini Mental State Examination -tutkimuksen avulla, kognitiivisella arvioinnilla ja kellonpiirtotestin avulla. Arvioinnissa käytettiin myös verikokeita, aivokuvantamista, selkäydinnesteanalyysiä ja neuropsykologista arviointia. Tapauksiin ei valittu potilaita, joilla oli todettu muita mahdollisesti muistiin vaikuttavia sairauksia. Verrokeiksi valittiin satunnaisesti 76 kognitiivisesti terveitä, iältään ja sukupuoleltaan sopivia verrokkeja Ruotsin väestörekisteristä. Verrokkien keski-ikä oli 67 vuotta. Kaikille tapauksille ja verrokeille oli tehty kliininen ja radiologinen tutkimus. Huono suuhygienia oli yleisempää tapauksilla, kuin verrokeilla, kuten myös marginaalinen alveoliluukato (OR = 5.81; 95%, CI = 1.14-29.68). Myös syventyneitä ientaskuja ($\geq 6\text{mm}$) oli enemmän tapauksilla, kuin verrokeilla (15.12 [5.93-38.58], OR = 8.43; CI: 4.00-17.76) ja kariesta oli myös tapauksilla enemmän. Tutkimuksen lopputulemana todettiin siis, että

parodontiitti liittyy kognition alenemaan sekä Alzheimerin tautiin. Tutkimus ei kuitenkaan poissulje mahdollisia epäkausaalaisia selityksiä.

Chen ym (2017) tutkivat retrospektiivisessä kohorttitutkimuksessaan yhteyksiä kroonisen parodontiitin ja Alzheimerin taudin välillä (Chen ym. 2017). Tarkemmin ottaen he tutkivat kysymystä, onko kroonista parodontiittia sairastavilla potilailla suurentunut riski saada Alzheimerin tauti. Apunaan he käyttivät Taiwanilaista tietokantaa, NHIRD:tä (National Health Insurance Research Database) vuosilta 1996-2013. Tutkimukseen otettiin 9291 potilasta, joilla oli hiljattain diagnosoitu krooninen parodontiitti (1997-2004). 18 672 potilasta, joilla ei ollut parodontiittia, sovitettiin potilaskohorttiin. Tapausten ja verrokkien suhde oli n. 1:2. Potilaat olivat ≥ 50 -vuotiaita, joilla oli juuri diagnosoitu krooninen parodontiitti. Parodontiitin määritelmänä käytettiin ICD-9_CM diagnoosikriteeriä. Koodina oli 523.4, krooninen parodontiitti. Huomioon otettiin potilaiden sukupuoli, ikä, Alzheimerin tautiin liittyvien sairauksien esiintyvyys yhtäaikaaisesti (hypertensio, hyperlipidemia, krooninen munuaissairaus, masennus, aivohalvaus, diabetes ja traumaperäinen aivovaurio). Myös kaupungistuminen otettiin huomioon. Huomioitiin myös hampaisiin tehdyt toimenpiteet, tautien luokittelu kansainvälisesti sekä diagnoosikoodit. Tutkimuksissa käytettiin t-testiä, ja khiin neliö -testiä. Niillä verrattiin krooniseen parodontiittiin sairastuneiden ja siltä säästyneiden potilaiden piirteitä.

Chen ym (2017) havaitsivat retrospektiivisessä kohorttitutkimuksessaan, että kroonista parodontiittia sairastavilla potilailla oli enemmän hyperlipidemiaa, masennusta, trauman aiheuttamia aivovaurioita ja muita yhtäläisyyksiä, kuten että heistä useampi oli kaupungistunut ja Charlsonin comorbidity index (CCI-arvo) oli suurempi (kaikissa $p < 0,01$). Seurannassa kroonista parodontiittia sairastavista 1,24% ja parodontiitille altistumattomista 1,11% sairastui Alzheimerin tautiin. Tutkimuksessa suoritettiin Coxin regressioanalyysi riskitekijöistä, jotka on yhdistetty Alzheimerin taudin syntyyn. Potilailla, joilla oli krooninen parodontiitti, oli suurempi todennäköisyys Alzheimerin taudin synnylle (HR 1.301, 95% CI: 1.012–1.673, $p=0.0404$), kuin niillä, joilla kroonista parodontiittia ei ollut HR (1.297 95% CI 0.995–1.692, $p=0.0547$). HR viittasi kuitenkin siihen, etteivät tulokset olleet tilastollisesti merkitseviä. Tilastollisesti merkitsevä suurentunut riski Alzheimerin taudille tuli esille vasta yli kymmenen vuoden altistumisen jälkeen krooniselle parodontiitille (HR 1.707, 95% CI 1.152–2.528, $p = 0.0077$) verrattuna niihin, joilla ei ollut parodontiittia. Tutkimuksessa todettiin, että aivoverisuonisairaudet ovat osittain linkki

kroonisen parodontitiitin ja Alzheimerin taudin välillä, mutta krooninen parodontiitti voi olla myös suoraan Alzheimerin taudin aiheuttaja.

Farhad ym. (2014) tarkastelivat tapaus-verrokki -tutkimuksessaan kroonisen parodontitiitin vaikutusta TNF- α :n seerumipitoisuuksiin Alzheimerin taudissa (Farhad ym. 2014). Tutkimukseen osallistui 80 40-70-vuotiaasta Alzheimerin tautia sairastavaa potilasta. Puolella heistä oli krooninen parodontiitti ja loppujen (verrokkien) parodontium oli terve. Krooninen parodontiitti diagnosoitiin kliinisellä tutkimuksella ja kiinnityskadolla. Potilaat, joilla oli muita systeemisiä sairauksia, maligniteetteja, verisairauksia, tai vähemmän kuin 20 hammasta jätettiin pois tutkimuksesta. Myös potilaat, jotka tupakoivat, olivat alkoholisoituneet tai käyttivät huumeita, sekä potilaat, jotka olivat käyttäneet laajakirjoista antibioottia viimeisen kuuden kuukauden aikana tai jotka olivat saaneet parodontologista hoitoa, jätettiin pois. Potilailta otettiin verinäyte, josta TNF- α mitattiin. Tapauksien TNF- α -pitoisuuden keskiarvo oli 749.1 ng/ μ L ja verrokkiryhmän 286.8 ng/ μ L. Tapauksilla pitoisuus oli siis kolminkertainen verrokkeihin nähden. Tulokset analysoitiin t-testillä tuloksella $P < 0,05$, joten ero tapausten ja verrokkien välillä oli merkitsevä.

Ide ym. (2016) tutkivat 6 kuukauden havainnoivassa kohorttitutkimuksessaan parodontitiitin ja kognitiivisen aleneman yhteyttä Alzheimerin tautia sairastavilla potilailla. Tutkimuspopulaationa oli lievää ja keskivaikeaa dementiaa sairastavia vanhuksia. Vanhukset olivat keskimäärin 77,7-vuotiaita. Viisikymmentäyksi prosenttia vanhuksista oli miehiä. Kuudestakymmenestä henkilöstä yksi jätettiin pois tutkimuksesta, koska hän oli tupakoitsija. Puolen vuoden seurannan jälkeen potilaista oli jäljellä 52. Yksi kuoli tutkimuksen aikana, 3 kieltäytyi osallistumasta seurantaan ja kolme katosi tutkimuksen piiristä. Henkilöillä oli vähintään kymmenen hammasta, eivätkä he olleet saaneet hoitoa parodontiittiin edellisen 6 kuukauden aikana. Tutkimuspopulaatio kerättiin elokuusta 2012 elokuuhun 2013 muistitesteihin lähetetyistä potilaista Southhamptonista, Yhdistyneen kuningaskunnan alueelta. Potilaille kerrottiin tutkimuksen tarkoituksesta ja he saivat päättää sen jälkeen, haluavatko he osallistua. Potilaat, joiden katsottiin menettäneen tutkimuksen aikana kyvyn päättää itse suostumuksestaan osallistua tutkimukseen, vedettiin pois tutkimuksesta. Potilaat täyttivät National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke-Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (NINCDS-ADRDA) -kriteerit mahdollisesta Alzheimerin taudista yli neljällä pisteellä ja kaikilla oli ollut käytössä kolinesteraasin inhibiittori vähintään puoli vuotta. Potilaiden kognitiota

testattiin Alzheimer's Disease Assessment Scale (ADAS-cog) ja standardized Mini-Mental State Examination:n (sMMSE) avulla. (Ide ym. 2016)

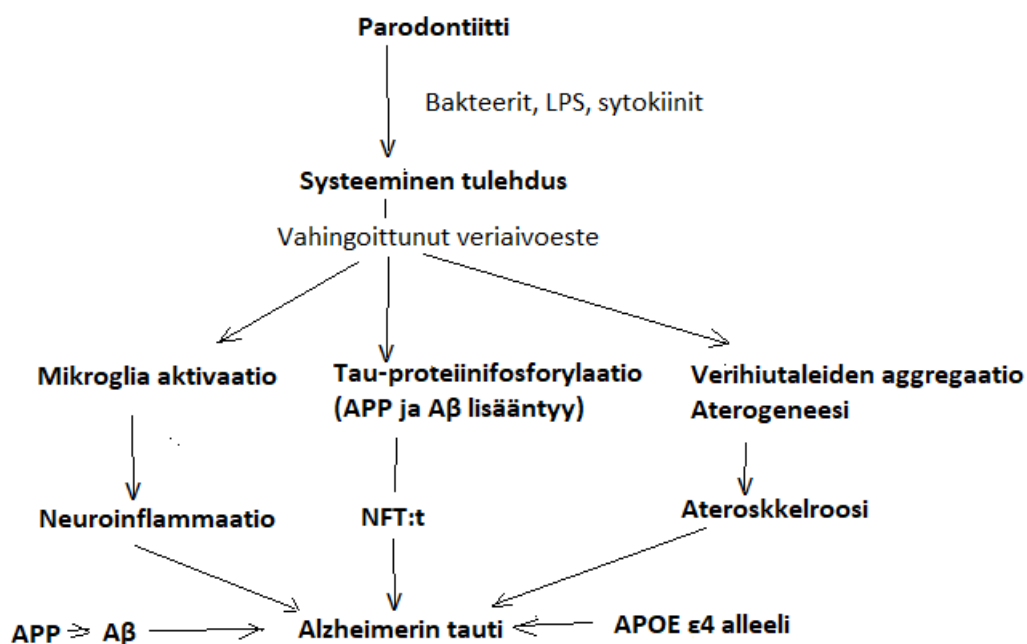
Potilailta mitattiin plakin määrä (luokka 2: silmin havaittavissa, luokka 1: havaittavissa ientaskumittarilla raaputettaessa), ientaskujen syvyys ja vuotavien ientaskujen määrä. Näillä arvoilla arvioitiin mahdollista parodontiitin ilmenemistä potilaalla. Potilaista 12,5%:lla oli havaittavissa plakkia, joista 19,9%:lla oli plakkia havaittavissa ilman ientaskumittaria ja 69,1%:lla ientaskumittarilla tutkittaessa. Ientaskujen syvyyden keskiarvo oli 2,5mm potilasta kohden ja 6,7% taskusyvyyksistä oli enemmän kuin 3mm. Ienverenvuotoa ientaskuja mitattaessa havaittiin 13,6%:ssa ienpinnoista. 22 potilasta täytti The Centers for Disease Control and Prevention/ American Academy of Periodontology (CDC/AAP) - kriteerit ja oli täten parodontiittipotilas ja 25,4%:lla heistä oli kohtalainen parodontiitti ja 11,9%:lla vakava parodontiitti. Puolen vuoden seurannan jälkeen 15/20 täytti vielä CDC/AAP kriteerit ja 32:sta kriteerit täyttämättömästä 30 ei täyttänyt kriteerejä puolen vuoden jälkeenkään. Potilaan huoltajalta tiedusteltiin potilaan lääkehistoriaa sekä parodontiitin hoitohistoriaa viimeisen puolen vuoden aikana. Verrokkipotilailla oli keskimäärin 21,9 hammasta (10-32 hammasta). Verrokeilla ADAS-cog keksiarvo oli 46,2 ja sMMSE keskiarvo 20,4. Potilaista 54%:lla oli ApoE e4 -alleeli. Ei kuitenkaan havaittu merkitsevää yhteyttä alleelin ja parodontiitin välillä (32%:lla alleelin omaavista ja 43% alleelin omaamattomista oli parodontiitti, $X^2 0,7$ $p = 0,4$) (Ide ym. 2016)

Keskimääräinen muutos ADAS-cog- arvossa puolessa vuodessa oli 2,9 ja sMMSE:n keskimääräinen muutos -1,4 pistettä. Puolen vuoden seurannassa havaittiin merkitsevä ero ADAS-cog arvon muutoksessa parodontiitia sairastavilla. Havaittiin merkitsevä yhteys myös parodontiitin ja sMMSE-arvon muutoksen välillä, muttei ikään suhteutettuna. Ei havaittu merkitsevää yhteyttä sMMSE pisteiden laskun ja hampaiden lukumäärän välillä ($-0,1p=0,4$) mutta ADAS-cog arvon lasku oli merkitsevästi yhteydessä hampaiden lukumäärään ($0,35p=0,01$). Potilailta otettiin myös verinäyte, josta mitattiin CRP, TNF α , IL10 sekä IgG-vasta-aineet *P-gingivalikselle*. Puolen vuoden seurannassa ei havaittu merkitsevää yhteyttä *P.gingivaliksen* vasta-ainetasojen ja ADA-cog arvon laskun välillä ($-0,03p=0,9$) tai sMMSE-arvon välillä ($-0,2p=0,1$). Hampaitten lukumäärän tai tulehduksellisten merkkiaineiden muutosten välillä ei huomattu merkitsevää eroa. *P.gingivaliksen* vasta-aineet yhdistettiin TNF α -tasojen nousuun.

2.1.3 Pitkittäistutkimukset

Choi ym. (2019) tutkivat yhteyksiä parodontiitin ja Alzheimerin taudin sekä dementian välillä. Tutkimuspopulaatio on peräisin National Health Insurance Service-Health Screening kohortista (NHISHEALS), Etelä-Koreasta. Lopulliseen tutkimuspopulaatioon valittiin 262 349 potilasta, joilla ei ollut kroonista parodontiittia tai he sairastuivat krooniseen parodontiittiin aikavälillä 2003-2004. Terveiden potilaiden iän keskiarvo oli 60,4 vuotta ja parodontiittiin sairastuneiden potilaiden 60,2 vuotta. Potilaita seurattiin 1.1.2005 lähtien aina siihen saakka, kunnes potilaalla todettiin dementia, hän kuoli tai saavutettiin seurantajakson loppumispäivämäärä 31.12.2015. 46 344 potilaalle diagnosoitiin krooninen parodontiitti. Dementia määriteltiin tutkimuksessa niin, että potilaalle oli määrätty Alzheimerin taudin (AD) tai Vaskulaarisen dementian (VD) diagnoosin jälkeen dementiaa helpottavia lääkkeitä, joihin lukeutuivat donepezil, galantamiini, rivastigmiini ja memantiini. Krooninen parodontiitti määriteltiin ICD-10 koodilla K05.3. Lisäksi potilaan oli pitänyt saada vähintään yhtä kroonisen parodontiitin hoitoa, joita olivat subgingivaalinen hammaskivenpoisto, läppäleikkaus, gingivoektomia tai hampaan poisto. Tutkimuksessa otettiin huomioon ikä, sukupuoli, talouden tulot, tupakointihistoria, alkoholin käyttö, fyysinen aktiivisuus, painoindeksi, verenpaine, veren glukoosipitoisuus, kolesteroliarvot ja samanaikaisten sairauksien esiintyminen. Krooniseen parodontiittiin sairastuneet potilaat olivat useammin miehiä, heillä oli korkeampi taloudellinen tulotaso, he tupakoivat ja käyttivät enemmän alkoholia ja olivat liikunnallisesti aktiivisia. Kroonisesta parodontiitista kärsineillä potilailla oli terveisiin verrattuna suurempi riski Alzheimerin taudin kehittymiselle erityisesti, jos he eivät polttaneet (aHR = 1.08; 95% CI = 1.02-1.14), urheilivat (aHR = 1.11; 95% CI = 1.02-1.21), ja eivät käyttäneet juurikaan alkoholia (aHR = 1.08; 95% CI = 1.02-1.14). Sama piti paikkansa myös yleisen dementian kehitymisessä. Tutkimuksissa havaittiin, että kroonista parodontiittia sairastavilla potilailla oli kohonnut riski Alzheimerin taudin synnylle (aHR = 1.05; 95% CI = 1.00-1.11, P=0,042), yleensäkin dementialle (aHR = 1.06; 95% CI = 1.01-1.11, P=0,015) ja vaskulaariselle dementialle (aHR = 1.10; 95% CI = 0.98-1.22, P=0,088), vaikkakin VD:n kohdalla tulos ei ollut tilastollisesti merkitsevä.

2.2 Alzheimerin taudin ja parodontiitin vuorovaikutusmekanismit



Kuvio 1. Parodontiitin ja Alzheimerin taudin yhteydet Abhijit (2014) mukaellen.

Alzheimerin taudin ja parodontiitin välisestä yhteydestä on olemassa kaksi hypoteesia: Inflammatoriset molekyylit ja parodontologisten bakteerien tuotteet voivat nostaa perifeerisen amyloidin synteesiä ja lisätä sen kulkua aivoihin. (rev. Kamer ym. 2020). Toinen mahdollinen hypoteesi on, että selkäydinnesteen puhdistuma väärin laskostuneista proteiineista vähenee keskushermoston tulehdustilassa, kun aivoihin on kulkeutunut proteiineja perifeerisistä kudoksista.

Dysbioottinen suun mikrobisto vaikuttaa aivoihin aiheuttaen masennusta ja dementiaa. Ajatellaan, että patogeeneja ja immunoinflammatorinen isännän vaste saattavat vaikuttaa aivojen toimintaan (Teixeira ym 2017). Parodontiitissa bakteerit voivat päästä aivoihin trigeminihermon tai verenkierron kautta. Verenkiertoon pääsee myös tulehduksen välittäjäaineita. Alzheimerin taudin ensimmäisissä vaiheissa parodontiitissa vallitseva tulehdustila ja parodontiumin bakteerit vaikuttavat amyloidin-β:n tuotantoon ja puhdistumiseen, tau-fosforylaatioon, hermosynapseihin, hermostolliseen toimintaan, neurotransmissioon, immunivasteeseen ja hermosolujen tuhoon (rev.Kamer ym. 2020).

Kroonisessa parodontiitissa on havaittu myös kohonnut A β -prekursoriproteiini (APP) pitoisuus (Pritchard ym. 2017). Kohonnut APP pitoisuus on oleellinen tekijä amyloidi- β :n kertymisessä keskushermostoon Alzheimerin tautia sairastavilla potilailla. APP:tä muunnellaan NF- κ B:n ja TNF- α :n avulla, jotka myös ovat parodontiitissa koholla.

2.2.1 Mikrobit

Pritchard ym. (2017) toteavat katsausartikkelissaan iäkkäiltä ihmisiltä ja Alzheimerin tautia sairastavilta potilailta löytyvän mikrobeja aivoista. On mahdollista, että Alzheimerin tauti olisi peräisin muualta kehosta aivoihin levinneistä dysbioottisista mikrobeista.

Parodontiitissa ientaskuista voi löytyä jopa 200 erilaista dysbioottista bakteerilajia. (rev. Kamer ym. 2020). Parodontaalisia mikrobeja ovat esimerkiksi *P. gingivalis*, *T. forsythia*, *P. intermedia*, *E. corrodens*, *F. nucleatum*, *A. actinomycetemcomitans* ja *T. denticola* (Pritchard ym. 2017). Vanhusten ja Alzheimerin tautia sairastavien potilaiden aivoissa on havaittu mikrobiomi, jota ei ole vielä tarkasti tutkittu. On vielä epäselvää, missä vaiheessa tällainen infektiio aivoihin tulee. Ajatellaan kuitenkin, että mikrobisto kehittyy aivoihin ajan myötä, minkä takia Alzheimerin tauti kehittyisi vasta vanhemmalla iällä. Nykyään uskotaan Alzheimerin taudille olevan ominaista aivan oma mikrobisto, joka voi olla peräisin muualta elimistöstä. Alzheimerin taudin etiologiaan kuuluvia mikrobeja ovat esimerkiksi *Borrelia*-lajit, *T. denticola*, *P. gingivalis* ja *E. coli*. Lisäksi etiologiaan liittyy joitakin suun sieniä ja muita mikrobeja.

Bakteerit ja inflammatoriset molekyylit pääsevät aivoihin veriaivoesteen läpäisevistä kohdista, spesifisten transporttereiden avulla tai aivoselkäydinnesteen kulkureittejä pitkin, varsinkin, jos veriaivoesteen läpäisevyys on lisääntynyt (rev.Kamer ym. 2020). Patogeenit ja niiden lipopolysakkaridit kulkevat aivoihin tulehduksellisten molekyylien tavoin. *P.gingivalis* käyttää TLR-4-reittiä sekä mahdollisesti TLR-2-reittiä.

Bakteerien ja inflammatoristen molekyylien päästessä aivoihin aktivoituvat aivojen endotelialliset tai leptomeningeaaliset solut ja ne lähettävät aktivoivia signaaleja aivoille (rev.Kamer ym. 2020). Esimerkiksi perifeeriset tulehdussolut vaikuttavat leptomeningeali-

soluihin niin, että aivojen tulehdustila lisääntyy. Sytokiinitransportterit voivat muuntua systeemisen tulehduksen ja infektion seurauksena. Bakteerit ja tulehdukselliset molekyylit lisäävät aivojen neuroinflammaatiota ja Alzheimerin taudille tyypillistä patologiaa vaikuttamalla tau- ja amyloidikomponenttien kautta. Ne johtavat lopulta neurodegeneraatioon.

Parodontopatoogeneilla ja Alzheimerin taudilla on todettu vahva yhteys (rev.Kamer ym. 2020). *P. gingivalis* ja sen LPS saavat aikaan tulehdustilan ja vaikuttavat näin suoraan muistin toimintaan (Singhrao & Olsen 2019). *P.gingivaliksen* vaikutus voi olla ikäriippuvaisesti merkittävä. Krooninen, oraallinen, intrasomatosensorinen tai intraperitoneaalinen *P.gingivalikselle* altistuminen aiheutti hiirikokeissa *P.gingivaliksen* tai sen lipopolysakkaridien ilmenemistä aivoissa (rev.Kamer ym. 2020). Lisäksi havaittiin neuroinflammaatiota sekä amyloidi- β :n lisääntymistä. Yhdessä tutkimuksessa havaittiin myös P-taun lisääntymistä, neurodegeneraatiota sekä kognition alenemaa. On havaittu myös plasman amyloidi- β :n muuntumista. Eläinmallissa, jossa APP yliekspressoituu, *P.gingivaliksen* aiheuttaman parodontitiitin kanssa havaittiin samanaikaisesti ilmentyvän seerumin noussut IL1- β ja TNF- α . Havaittiin myös hippokampuksen ja aivokuoren amyloidi- β 42- ja amyloidi- β 40 lisääntymistä sekä kognition alenemaa. Oraallinen altistus *P.gingivalikselle* lisää hiirikokeissa neuroinflammaatiota, nostamalla TNF:ää, IL-1:ä ja IL-6:a. Myös kognitio heikkenee. *P.gingivaliksen* päästessä aivoihin aiheutuu neuroinflammaatiota sekä amyloidi- β - ja tau-piirteitä ja neurodegeneraatiota.

Singhrao ja Olsen (2019) tarkastelivat review-artikkelissaan *P.gingivalikseen* liittyviä tutkimustuloksia. Eläinkokeissa amyloidiprekursoriproteiininmuuntogeenisillä (APP-Tg) hiirillä on todettu lisääntyneitä A β 40 ja A β 42 plakkikertymiä hippokampuksessa, IL1 β :n ja TNF- α :n määrän lisääntymistä, sekä kognition heikentymistä, kun hiiriä altistetaan toistuvasti *P.gingivalikselle* (Singhrao & Olsen 2019). Näillä hiirillä oli altistuksen jälkeen havaittavissa *P.gingivaliksen* lipopolysakkaridien (LPS) määrän kohoamista aivoissa. Tästä pääteltiin, että bakteerin virulenssitekijät olivat aivoissa aiheuttaneet sytokiinien lisääntynyttä vapautumista antigeenien esittelijäsolujen toimesta.

P.gingivalis sisältää proteolyttisiä entsyymejä, joka voivat aiheuttaa veriaivoesteen endoteelisolujen välisten proteiiniliitosten katoa ja tätä kautta veriaivoesteen läpäisevyyden lisääntymistä (Pritchard ym. 2017). *P. gingivalis* pääsee soluihin endosytoosilla (Singhrao

& Olsen 2019). Se voi manipuloida endo- ja lysosomaalisia entsyymejä hajottamaan wild type APP:a (wtAPP:aa) (Singh Rao & Olsen 2019). *P. gingivalis* tai sen lipopolysakkaridien (LPS) läsnäolon on todettu lisäävän Alzheimerin taudille tyypillisiä neuropatologisia tunnusmerkkejä (Singh Rao & Olsen 2019, Teixeira ym. 2017). Näitä ovat solunulkoinen amyloidi- β -plakki, neurofibrillaarisäikeistä koostuva hyperfosforyloitunut tau-proteiini, laaja akuutti ja krooninen tulehdustila, veriaivoesteen muutokset sekä oppimisen ja muistin heikentyminen. (Teixeira ym. 2017). *P. gingivalis* on yhteydessä kohonneeseen CRP-tasoon vanhemmilla ihmisillä.

Eräässä tutkimuksessa havaittiin, että *P. gingivalis* virulenssitekijöiden (gingipaiinien) inhibiittorit vähensivät *P. gingivalis* aivoille aiheuttamaa patologiaa, kun sitä annettiin potilaalle perifeerisesti (rev.Kamer ym 2020). Inhibiittorit esimerkiksi vähensivät aivojen infektiotilaa.

P. gingivalis hyökkää epiteelisolujen ja makrofagien kimppuun (rev.Kamer ym. 2020). Se käyttää virulenssitekijöitä, kuten gingipaiineja vältelläkseen isännän vasteita ja muuttaakseen mikrobikokonaisuutta. *P. gingivalis* tuottaa proteolyttisiä tekijöitä. *P. gingivalis*ella on proinflammatorisia vaikutuksia. Se esimerkiksi luo edullisen ympäristön inflammatorisille bakteereille ja lisää dysbioosia. Dysbioosi ja systeeminen tulehdus parantavat bakteerien pääsyä aivoihin.

P. gingivalis DNA:ta on havaittu eläinten aivoissa, joilla on ollut *P. gingivalis*-infektio (rev.Kamer ym. 2020). Aivoissa *P. gingivalis* voi säädellä omia reseptoreitaan ja aktivoida glia- ja astrosyyttisoluja. Ihmistutkimuksissa *P. gingivalis* sekä sen lipopolysakkarideja löydettiin 4:llä 10:stä Alzheimerin tautia sairastaneiden aivoista, kun taas kontrolliryhmältä tätä havaintoa ei tullut ollenkaan.

Myös muilla subgingivaalisilla bakteereilla, kuin *P. gingivalis*ella saattaa olla vaikutusta isäntään ja immuunijärjestelmään (rev.Kamer ym. 2020). Alzheimerin taudin syntyyn ne saattavat vaikuttaa esimerkiksi dysbioosin kautta. Myös ihmistutkimuksissa Alzheimerin tautia sairastaneiden aivoissa on havaittu parodontiittiin yhdistettyjä bakteereja. Spirokeetoista esimerkiksi *T. denticolae* löydettiin selkäydinnesteestä, aivokudoksesta, trigeminusgangliosta ja aivosillasta.

Myös joillain viruksilla, kuten herpesviruksilla on todettu yhteys parodontiittiin (rev.Kamer ym 2020). Tulehtuneeseen parodontiumiin on yhdistetty esimerkiksi Cytomegalovirus, Epstein-Barrin virus, Herpes simplex 1, 2 ja joskus harvoin myös 6 ja Human herpes virus 7. Kaikki parodontiittiin yhdistetyt virukset voivat periaatteessa lisätä Alzheimerin taudin patologiaa. Ei kuitenkaan ole olemassa tutkimusta siitä, että subgingivaaliset herpesvirukset varmasti olisivat yhteydessä Alzheimerin tautiin.

2.2.2 Amyloidit ja seniiliplakki

Amyloidi- β on immuuni, antibakteriaallinen molekyyli (rev.Kamer ym. 2020). Se on toksinen ja sen manifestaatiota on havaittu aivoissa jo Alzheimerin taudin varhaisessa vaiheessa. Nykyään oletetaan, että parodontiumin tulehdustila lisää amyloidi- β :n tuotantoa tai vähentää sen puhdistumaa paikallisesti aivoissa. Tällöin kasvaa myös amyloidi- β :n systeeminen määrä. Kumulatiivista kiinnityskuduskatoa havaittiin merkitsevästi enemmän tilanteissa, joissa havaittiin myös amyloidin kertymistä aivoihin. Eräässä tapausverrokkitutkimuksessa Alzheimerin tautia sairastavilla potilailla plasman amyloidi- β 42 nousi enemmän niillä, joilla oli vakava kiinnityskato verrattuna niihin, joilla kiinnityskato oli vain lievää tai keskivaikeaa. Yhteys plasman amyloidi- β 42:n ja kognition aleneman välillä huomattiin lähinnä parodontiittia sairastavilla. Tämä saattaa johtua parodontiumin tulehdustilan ja bakteerien aiheuttamasta plasman amyloidi- β tuotannon lisääntymisestä mahdollisesti verihiutaleitten aktivaation myötä. Parodontiitissa APP:n, interleukiini-1- β :n (IL-1 β) komplementti-C1qA-ketju-mRNA:n tuotto on koholla. APP:a havaittiin pääasiassa ikenen kiinnityskudoksen makrofageissa. Lisäksi nefrilysiini (amyloidi- β :n määrää vähentävä entsyymi) oli koholla. Tämä tarkoittaa sitä, että ikenessä tapahtuu amyloidi- β :n aktiivista säätelyä.

Myös prokaryoottiset A β -kaltaiset säikeet voivat läpäistä veriaivoesteen ja osallistua patologisten seniiliplakkien muodostamiseen Alzheimerin taudissa (Pritchard ym. 2017). Prokaryoottiset funktionaaliset amyloidit toimivat rakennekomponentteina, kuten fimbrioina ja toksiineina. Ne toimivat signaalimolekyyleinä ja redox-välittäjäaineiden sitomisessa.

A β voi sitoutua bakteereihin sen antimikrobiaalisen peptidi -kapasiteetin ansiosta (Pritchard ym. 2017). Molekulaarisen mimiikka -teorian mukaan amyloidiplakki ja eräät mikrobialiset

säikeet (curli) voisivat vuorovaikuttaa toistensa kanssa proteiini-proteiini-vuorovaikutuksella. Nämä säikeet toimivat Pathogen-associated molecular patternina (PAMP) ja ristireagoivat vasta-aineiden kanssa A β -plakille. Seniiliplakki voikin koostua osin curlin kaltaisista A β 1–42 rakenteista. Amyloidin kaltaiset proteiinit voisivat näin ollen lisätä A β -määrää. Joissain sairauksissa seniiliplakki koostuu bakteereista. On olemassa myös spirokeetoista muodostuneia A β :n kaltaisia seniiliplakkeja. Erään hypoteesin mukaan curlisäikeillä ja muilla bakteeriperäisillä antigeeneillä, joille on ominaista kerääntyä A β :ksi on taipumus muodostaa alkuperäisen A β :n kanssa seniiliplakkia. A β on antimikrobiaalinen peptidi. Seniiliplakki todennäköisesti kerää bakteeriperäisiä virulenssitekijöitä, kuten LPS:ää ja geneettisiä DNA- merkkejä. Jotkin bakteerit ja sienet muodostavat itiöitä Alzheimerin tautia sairastavan potilaan aivoihin, minkä ansiosta ne sivuuttavat A β 40/42:n antimikrobiaaliset vaikutukset.

2.2.3 Lipopolysakkaridit

Lipopolysakkaridit stimuloivat hermopäätteitä (rev.Kamer ym. 2020). Kun tällaista tapahtuu jatkuvasti, voi hermosolu vaurioitua ja seuraa gliasolujen ja astrosyyttien aktivaatio. Systemiset lipopolysakkaridit lisäävät systeemisten ja hippokampuksen alueen sytokiinien tuotantoa parissa tunnissa. Hermosoluissa *P.gingivaliksen* lipopolysakkaridit lisäävät amyloidi- β 40:n ja amyloidi- β 42:n määrää. *P.gingivaliksen* LPS:t lisäävät TNF- α ja IL-1 β määrää.

Perifeerinen altistaminen bakteeriperäisille lipopolysakkarideille (LPS) lisää APP tuotantoa ja A β vapautumista muuntogeenisillä hiirillä, ainakin kun kyseessä on *E.coli* (Pritchard ym. 2017). Jatkuva *P.gingivaliksen* LPS:n injektointi aktivoi katepsiini B -nimistä β -sekretaasia, joka pilkkoo solunsisäisiä APP- fragmentteja ikäriippuvaisesti. Näin katepsiini-B lisää A β -määrää (Singhrao & Olsen 2019).

Perifeerisen bakteeriaalisen LPS-altistuksen jälkeen veriaivoesteen A β -kuljetus muuttuu ja A β :tä alkaa kertyä aivoihin (Teixeira ym. 2017). Tämä on seurausta esimerkiksi *P.gingivaliksen* LPS:n sisältämistä proteolyyttisistä entsyymeistä (gingipaiinit), jotka aiheuttavat veriaivoesteen endoteelisolujen välisten proteiiniliitosten katoa (Pritchard ym. 2017). Bakteeriperäiset lipopolysakkaridit (LPS) ja A β ovat resistenttejä hajottamisprosesseille, joten ne kertyvät aivoihin (Pritchard ym. 2017).

Gliasolujen tuottamat pattern recognition reseptorit (PRRs) havaitsevat lipopolysakkaridien (LPSs) patogeeneihin assosioituvat molekyyliarakenteet (PAMPs) ja vasteet bakteereja vastaan kiihtyvät (Singh & Olsen 2019). LPS-altistus lisää TNF- α , IL- β ja IL-6 määrän nousua periferiassa ja aivoissa (Teixeira ym. 2017).

E.colin lipopolysakkaridit (LPS), curli proteiinien kanssa, mahdollisesti kerääntyvät yhteen Alzheimerin taudissa ilmenevän seniiliplakin kanssa proteiini-proteiini interaktio hypoteesin mukaisesti (Pritchard ym. 2017). Bakteerien LPS voisi näin ollen olla yhteydessä Alzheimerin taudin seniiliplakin lisääntymiseen. On todettu, että hiirien perifeerinen altistaminen *E.colin* lipopolysakkarideille lisää APP:n ja A β :n määrää transgeenisillä hiirillä. Etenkin keski-ikäisillä hiirillä *P.gingivaliksen* LPS:n antaminen aiheutti oppimis- ja muistivaikeuksia.

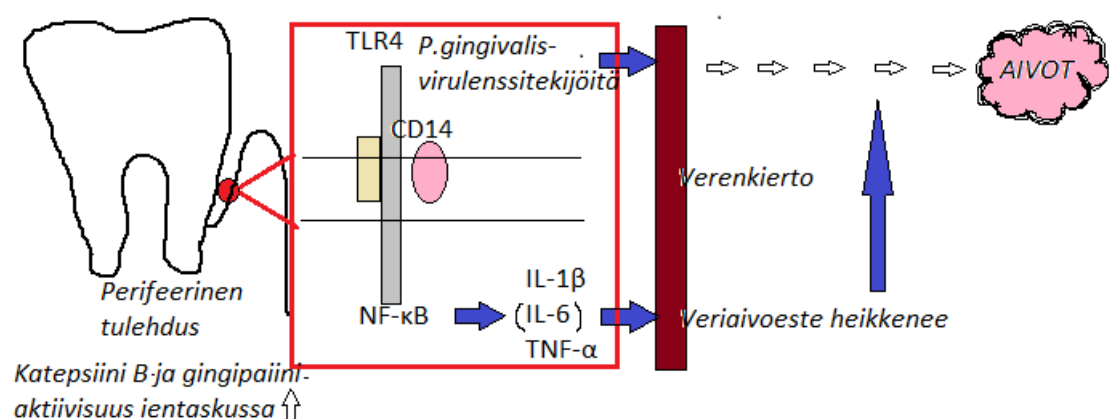
2.2.4 Sytokiinit

Systeemiset lipopolysakkaridit lisäävät systeemisten ja hippokampuksen alueen sytokiinien tuotantoa parissa tunnissa (rev.Kamer ym. 2020). Perifeerinen bakteeriaalinen LPS-altistus lisää TNF- α , IL-1 β ja IL-6 määrää periferiassa ja aivoissa (Teixeira ym. 2017). Näillä sytokiineilla säädellään esimerkiksi CRP:tä, joka on systeeminen vaste tulehdukselle. TNF- α on yhdistetty myös parodontiittipatogeenien ja niiden vasta-aineiden läsnäoloon verenkierrassa Alzheimerin tautia sairastavilla potilailla.

Sekä Alzheimerin taudissa, että parodontiitissa potilailla on havaittu muutoksia sytokiinitasoissa (Teixeira ym. 2017). *P.gingivalis* häiritsee adaptiivista immunitettä tukahduttamalla IL-2 sytokiinituotantoa (Pritchard ym. 2017). IL-2 puute tehostaa immuunivastetta aiheuttaen sytokiiniprofiilin muuttumista. T-auttajasolu 17:n (Th17) muodostuminen muuttuu. IL-2:n puute aiheuttaa T-regulaatiivisen (Treg) solun kloonautumisen muuttumista. Lopulta näistä seurauksena on Th17- ja Treg- solujen määrän epätasapaino. Synnynnäisen immunitetin reitit, jotka osallistuvat Alzheimerin taudin patogeneesiin ovat CD14, TLRs ja NF- κ B-reitit sekä cAMP-signaalintireitti, TGF- β -reitti ja p38 mitogeneeniaktivoitu preteiniikinaasisignaalintireitti (p38 MAPK). Näistä viimeisin välittää tulehdusta ja stressivasteita ja säätelee monia proinflammatorisia sytokiinitasoja

(TNF- α , IL-1, IL-6 ja IL-8,) ja tulehdusreitteihin liittyviä entsyymejä. TNF- α -sytokiinin määrä on Alzheimerin taudissa koholla, joka voi johtua geneettisistä tekijöistä, kuten preseniliini 2 ja APOE4 -alleeleista. Parodontiitti lisää tätä sytokiinivaikutusta. Tämä TNF- α -sytokiinin määrän lisääntyminen lisää positiivista palautesäätelyä γ -sekretaasin suhteen ja APP:n hajoaminen Amyloidialfaksi lisääntyy. Myös infektion lisäämä oksidatiivinen stressi voi lisätä Amyloidialfan ja -betan määrää γ - ja β -sekretaasivälitteisesti.

2.2.5 Systeeminen ja neurologinen tulehdus



Kuvio 2. Perifeerisen tulehduksen leviäminen aivoihin (Singhrao & Olsen 2019 mukaellen). *P.gingivalis* on parodontiitissa lisääntynyt ientaskussa. NF- κ B signaalointi lisää sytokiineja. Niistä IL-1 β ja TNF- α heikentävät veriaivoestettä. Bakteriemiassa *P.gingivalis* virulenssitekijät pääsevät verenkierron ja heikentyneen veriaivoiesteen kautta aivoihin. *P.gingivalis* pääsee endosomaalisesti tai lysosomaalisesti solujen sisälle jossa ne päätyvät tekemisiin katepsiini B:n kanssa.

Pitkäaikainen tulehdustila on haitallinen (Pritchard ym. 2017). Tutkimuksissa on todettu perifeerisen tulehduksen olevan riittävä lisäämään A β -kertymistä (Teixeira ym. 2017). Subgingivaalisesta biofilmistä 85% on gramnegatiivisia, lipopolysakkarideja sisältäviä bakteereja, jotka keskushermostoon päätyessään aiheuttavat tulehdusreaktion. Tämän tulehdusreaktion reitti on hyvin samankaltainen, kuin Alzheimerin taudissa. Tämä tulehdusreaktio tapahtuu TLR-2 ja TLR-4 reittien kautta. Siihen liittyy sytokiini-interaktioita (interleukiinit, TNF- α ja TGF- β) ja hermosoluista ja gliasoluista peräisin olevia kemokiineja.

Myös reaktiivisia happi- ja typpiradikaaleja on havaittu, sekä komplementtisysteemin aktivaatiota. Nämä komponentit taas aiheuttavat solukuolemaa ja kroonista infektiota.

Parodontiitti laukaisee isännässä systeemisen immuunipuolustusreaktion (Teixeira ym. 2017). Potilailla on havaittu vasta-aineiden tuotantoa parodontaalisia bakteereja, kuten *P.gingivalista*, *T. forsythiaa* ja *T. denticolaa* kohtaan.

Parodontiittia sairastavilla on havaittu seerumissa enemmän tulehduksen välittäjäaineita, kuten C-reaktiivista proteiinia (CRP) ja leptiiniä (Teixeira ym. 2017). Immuno-inflammatorisen vasteen taas arvellaan lisäävän isännän alttiutta systeemisille sairauksille. Toistuvat systeemiset tulehdukset vanhuksilla ovatkin yhteydessä dementian ilmenemiseen (Singhrao & Olsen 2019). Aivoihin asti välittynyt tulehdustila näyttäisi aiheuttavan ainakin avaruudellisen oppimisen ja muistin huonontumista.

Aivojen ja perifeerisen immunipuolustuksen välillä näyttäisi olevan kaksisuuntaista viestintää (Teixeira ym. 2017). Systeeminen tulehdus lisää degeneraatiota aivoissa ja ajatellaan, että se voi jopa olla oleellisessa osassa Alzheimerin taudin synnyssä. Tulehduksen merkkiaineet, sytokiinit, vaikuttavat negatiivisesti muistiin Alzheimerin tautia sairastavilla potilailla, joilla useat tulehduksen välittäjäaineet päätyvät aivoihin ja aivoselkäydinnesteeseen. Neuroinflammatorisella vasteella ja systeemisellä tulehduksella on yhteys Alzheimerin taudille tyypillisiin masennukseen ja kognition heikentymään.

Kuolemanjälkeisissä tutkimuksissa on havaittu Alzheimerpotilailla aivoissa komplementtitekijöitä seniiliplakkien (A β -sakan) ympärillä (Teixeira ym. 2017). A β -sakan arvellaan lisäksi lisäävän mikroglian aktivaatiota, jolloin vapautuu tulehduksen välittäjäaineita. Tämä taas ennestään pahentaa neurodegeneratiivista prosessia ja kognition alenemaa. Mikroglian aktivaatioon (priming) vaikuttaa Alzheimerin tautiin liittyvien proteiinien (A β ja tau) lisäksi ikääntyminen ja systeeminen tulehdus. Systeeminen tulehdus voi muuttaa mikroglian aggressiiviseksi pro-inflammatoriseksi muodoksi, joka pahentaa neuroinflammatiota ja neurodegeneraatiota. Nuorissa ja terveissä aivoissa mikroglian aktivaatio aikaansaa korjaavan tulehduksellisen vasteen, toisin kuin vanhoissa Alzheimerin tautiin liittyvissä aivoissa. Vasta-aineet verenkierrrossa suun bakteereille (*F. nucleatum* ja *P. intermedia*) ovat yhteydessä kognition alenemaan (Singhrao & Olsen 2019). Verenkiertoon päässeet sytokiinit, bakteerit, niiden komponentit sekä proinflammatoriset molekyylit

stimuloivat maksan akuutin faasin vastetta (rev. Kamer ym. 2020). Esimerkiksi systeeminen CRP-arvo (C-reaktiivinen proteiini) nousee keskivakavassa ja vakavassa parodontiitissa.

2.3 Parodontiitin hoidon vaikutus Alzheimerin tautiin

Vähintään 10-vuoden altistuminen krooniselle parodontiitille on selkeästi Alzheimerin taudin riskitekijä (Pritchard ym. 2017). Alzheimer's Research UK -hyväntekeväisyysjärjestö arvelee kolmasosan Alzheimerin tauti- tapauksista olevan ennaltaehkäistävissä riskitekijöiden vähentämisellä. Tutkimusten mukaan olisi siis hyvä ottaa Alzheimerin taudin ennaltaehkäisyssä huomioon myös suun terveys ja panostaa parodontiuminkin terveyteen nuoresta iästä lähtien.

Parodontiitin hoitaminen laskee CRP-arvoja (rev.Kamer ym. 2020). *P.gingivaliksen* virulenssitekijöiden (gingipaiinien) inhibiittorit vähentävät *P.gingivaliksen* aivoille aiheuttamaa infektiotilaa, kun niitä annetaan potilaalle perifeerisesti. Tämä tieto antaa toivoa siitä, että parodontiitin hoidosta saattaa olla apua Alzheimerin taudin ehkäisyssä. On todistettu, että *P.gingivalis* lisää neuroinflammaatiota, aivojen patologiaa, neurodegeneraatiota ja kognition alenemaa. Tämä todistus lisää myös todennäköisyyttä sille, että parodontiitin hoidolla voitaisiin vaikuttaa Alzheimerin taudin syntyyn estävästi. Tutkimuksissa on havaittu, että potilailla, jotka eivät käy säännöllisesti hammashoidossa, on enemmän dementiaa. Tällaisilla potilailla oli myös enemmän amyloidi- β :n kertymistä aivoihin. On myös havaittu viitteitä siitä, että parodontiumin hoito voisi jopa parantaa kognitiota. Parodontiitin hoitaminen saattaisi olla jopa oleellinen Alzheimerin taudin ehkäisykeino, tai ainakin se saattaisi hidastaa taudin etenemistä (Teixeira ym 2017).

P.gingivalis on liitetty hiirillä veriaivoesteen (BBB) katoon. (Harding ym. 2017). Samanlaista katoa tapahtuu, kun ihminen ikääntyy tai kun APOE4 genotyypin omaava sairastuu Alzheimerin tautiin. APOE4 lisää proinflammatorisia sytokiineja (IL-6, IL-1 β ja TNF- α). APOE-genotyyppi lisää taipumusta kroonisille infektioille, joista sytokiini-myrsky on seurausta. Hauras BBB päästää lävitseen patogeeneja ja vastustuskykyisiä virulenssitekijöitä. Tämä lisää oksidatiivista stressiä, josta seuraa, että mikroglia erittävät sytokiineja paikallisesti. Neuronien suojaus ulkoisilta tekijöiltä huononee ja seuraa neurodegeneraatiota. Glymfaattisella järjestelmällä on oleellinen osa aivojen puhdistumisessa esimerkiksi bakteereista, kuten *P.gingivaliksesta*, tai amyloidi- β :sta.

Järjestelmä toimii vain unen aikana. Glymfaattinen järjestelmä voi häiriintyä ikääntymisen, patogeenien, infektioiden aiheuttaman stressin ja ylipäättään unen laadun ja määrän huonontuessa. Näillä asioilla saattaa olla tekemistä Alzheimerin taudin synnyssä. *P.gingivaliksen* infiltroiminen aivoihin aiheuttaa neuroinflammaatioon ja mikroglia-solujen aktivaatioon. Tästä seuraa paikallinen immuunivaste. Mikroglia on vastuussa aivojen puhdistuksesta ja hermoyhteyksien karsimisesta unen aikana. *P.gingivalis* voi häiritä mikroglia-fagosytointiaktiivisuutta häiritsemällä vuorokausirytmää. Suuhygienian laiminlyönti näyttäisi lisäävän dementiariskiä 22-65%.

Katepsiini B (amyloidi prekursoriproteiinisekretaasi) -esto voisi vähentää *P.gingivaliksen* LPS:n aiheuttamia muutoksia aivoissa, kuten muisti- ja oppimisvaikeuksia, amyloidi- β kertymistä solunsisäisesti, sekä mikroglia-aktivaatiota hippokampuksessa (Hashioka ym. 2017). Gingipaiini-inhibitio voisi olla hyvä hoitomuoto potilaille, joilla on parodontiitti ja Alzheimerin tauti, koska gingipaiini-inhibitio vähentää *P.gingivaliksen* määrää ja A β 42 tuotantoa (Pritchard ym. 2017). Kohonnut seerumin TNF- α voi toimia diagnostisena merkinä parodontiumin sairaudesta Alzheimerin tautia sairastavilla potilailla.

3 POHDINTA

Alzheimerin tauti ja parodontiitti ovat molemmat yleisesti ilmeneviä sairauksia. Sairauksien yhteydestä on viime aikoina kiinnostuttu yhä enemmän, kun aivojen tulehduksellisen tilan ja muun elimistön tulehdustilojen välinen mahdollinen yhteys on havaittu. Kuitenkin tutkimukset ovat vasta alkutaipaleella ja lisätutkimukset ovat enemmän kuin tervetulleita.

Erilaisissa tutkimuksissa Alzheimerin tauti ja varsinkin parodontiitti on määritelty hieman eri tavoin. Tämä vaikeuttaa tutkimusten vertailua ja tulosten tulkitsemista.

Alzheimerin taudilla ja parodontiitilla on monta yhteistä riskitekijää, jotka voivat sekoittaa tutkimustuloksia. Sekä Alzheimerin tauti, että parodontiitti ovat yleisempiä esimerkiksi diabeetikoilla, tupakoivilla ja alhaisemman koulutustaustan omaavilla potilailla. Alzheimerin taudille ja parodontiitille on myös yhteistä vanhempi ikä ja suurempi menetettyjen hampaiden määrä. Tällaisten tekijöiden huomioon ottaminen on tärkeää tarkasteltaessa parodontiitin ja Alzheimerin taudin välistä yhteyttä.

Parodontiitti on alidiagnosoitu sairaus, jonka hoitaminen voisi vähentää systeemistä tulehdustilaa ja tätä kautta parantaa myös aivojen terveyttä. Monesti hammaslääkärin vastaanotolla parodontiumin terveyden tarkastelu saatetaan sivuuttaa, jolloin moni sairaudesta kärsivä voi jäädä hoitamatta ja krooninen tulehdustila aiheuttaa systeemisen tulehduksen kautta myös muita ongelmia, kuten aivojen tulehdustilan. Tietoisuuden lisääntyessä toivottavasti aletaan keskittyä enemmän myös parodontiumin aktiiviseen tutkimiseen ja potilaiden informointiin ja parodontologiseen hoitoon niin, että yhä useampi tietämättään parodontiittia sairastava potilas pääsisi hoitoon. Suuri osa hammaslääkärin vastaanotolle tulevista potilaista tietää kyllä, mikä on karies, mutta harvempi tietää heiltä kysyttäessä, mikä on parodontiitti, miten sitä voi ehkäistä ja mitä se voi aiheuttaa.

Yhteenvetona voidaan todeta, että parodontologinen diagnostiikka, hoito ja ylläpitohoito olisi tärkeää kaikilla potilailla. Erityisesti olisi hyvä tehostaa parodontiitin varhaisdiagnostiikkaa ja hoitoa jo lapsilla ja nuorilla, jolloin voidaan estää pidemmälle edenneet parodontologiset sairaudet ja siten vähentää parodontiitin aiheuttaman systeemisen inflammaation vaikutusta muihin sairauksiin ja myös muistisairauksiin.

LÄHDELUETTELO

- Abhijit NG (2014). Alzheimer's disease and periodontitis--an elusive link. *Revista da Associacao Medica Brasileira* 60(2):173-80.
- Buduneli N (2021). Environmental factors and periodontal microbiome. *Periodontology* 2000 85(1):112-125.
- Chen C-K, Wu Y-T & Chang Y-C (2017). Association between chronic periodontitis and the risk of Alzheimer's disease: a retrospective, population-based, matched cohort study. *Alzheimer's Research & Therapy* 9:56.
- Choi S, Kim K, Chang J, Kim S.M, Kim S.J, Cho H-J ym (2019). Association of Chronic Periodontitis on Alzheimer's Disease or Vascular Dementia. *Journal of the American Geriatrics Society* 67(6):1234-1239.
- Dioguardi M, Crincoli V, Laino L, Alovisi M, Sovereto D, Mastrangelo F ym. (2020). The Role of Periodontitis and Periodontal Bacteria in the Onset and Progression of Alzheimer's Disease:

- A Systematic Review. *Journal of Clinical Medicine* 11;9(2):495.
- Eke PI, Wei L, Borgnakke WS, Thornton-Evans G, Zhang X, Lu H ym. (2016a). Periodontitis prevalence in adults ≥ 65 years of age, in the USA. *Periodontology* 2000 72(1):76-95.
- Eke PI, Wei L, Thornton-Evans GO, Borrell LN, Borgnakke WS, Dye B ym. (2016b). Risk Indicators for Periodontitis in US Adults: NHANES 2009 to 2012. *Journal of Periodontology* 87(10): 1174-1185.
- Farhad SZ, Amini S, Khalilian A, Barekatin M, Mafi M, Barekatin M ym. (2014). The effect of chronic periodontitis on serum levels of tumor necrosis factor-alpha in Alzheimer disease. *Dental Research Journal* 11(5): 549-552.
- GBD 2016 Dementia Collaborators (2019). Global, regional, and national burden of Alzheimer's disease and other dementias, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet. Neurology* 18(1):88-106.
- Harding A, Robinson S, Crean StJ & Singhrao SK (2017). Can Better Management of Periodontal Disease Delay the Onset and Progression of Alzheimer's Disease? *Journal of Alzheimer's disease* 58(2):337-348.
- Hashioka S, Inoue K, Miyaoka T, Hayashida M, Wake R, Oh-Nishi A ym. (2019). The Possible Causal Link of Periodontitis to Neuropsychiatric Disorders: More Than Psychosocial Mechanisms. *International journal of molecular sciences* 2019 Jul 30;20(15).
- Holmer J, Eriksdotter M, Schultzberg M, Pussinen PJ & Buhlin (2018). Association Between Periodontitis and Risk of Alzheimer's Disease, Mild Cognitive Impairment and Subjective Cognitive Decline: A Case-Control Study. *Journal of clinical periodontology* 45(11):1287-1298.
- Ide M, Harris M, Stevens A, Sussams R, Hopkins V, Culliford D ym. (2016). Periodontitis and Cognitive Decline in Alzheimer's Disease. *PLoS One* 11(3).
- Jonsson T, Atwal JK, Steinberg S, Snaedal J, Jonsson PV & Bjornsson S (2012). A Mutation in APP Protects Against Alzheimer's Disease and Age-Related Cognitive Decline. *Nature* 488: 96–99.
- Juva K (2018). Alzheimerin tauti. Duodecim Terveyskirjasto, Kustannus Oy Duodecim. https://www.terveyskirjasto.fi/terveyskirjasto/tk.koti?p_artikkeli=dlk00699 Luettu 22.9.2019.
- Kamer AR, Craig RG, Niederman R, Fortea J, de Leon MJ (2020). Periodontal disease as a possible cause for Alzheimer's disease. *Periodontology* 2000. 83(1):242-271.

- Könönen E (2016). Hampaan kiintytyskudossairaus (parodontiitti). Duodecim Terveyskirjasto, Kustannus Oy Duodecim. http://www.terveyskirjasto.fi/terveyskirjasto/tk.koti?p_artikkeli=dlk00716. Luettu 26.8.2019.
- Leira Y, Domínguez C, Seoane J, Seoane-Romero J, Pías-Peleteiro JM, Takkouche B ym. (2017). Is Periodontal Disease Associated with Alzheimer's Disease? A Systematic Review with Meta-Analysis. *Neuroepidemiology* 48(1-2):21-31.
- Maldonado A, Laugisch O, Bürgin W, Sculean A & Eick S. Clinical periodontal variables in patients with and without dementia-a systematic review and meta-analysis (2018). *Clinical Oral Investigations* 22(7): 2463–2474.
- Newman MG, Takei HH, Carranza FA & Klokkevold PR (2015). Carranza's Clinical Periodontology, 12th Edition. Elsevier, Amsterdam.
- Nociti FH, Casati MZ & Duarte PM (2015). Current perspective of the impact of smoking on the progression and treatment of periodontitis. *Periodontology* 2000. 67(1):187-210.
- Pritchard AB, Crean StJ, Olsen I & Singhrao SK (2017). Periodontitis, Microbiomes and their Role in Alzheimer's Disease. *Frontiers in Aging Neuroscience* 9:336.
- Polak D, Sanui T, Nishimura F & Shapira L (2020). Diabetes as a risk factor for periodontal disease-plausible mechanisms. *Periodontology* 2000 83(1):46-58.
- Ramos-Cejudo J, Wisniewski T, Marmar C, Zetterberg H, Blennow K, de Leon MJ ym. 2018. Traumatic Brain Injury and Alzheimer's Disease: The Cerebrovascular Link. *EBioMedicine* 28:21-30.
- Reitz C & Mayeux R (2014). Alzheimer disease: Epidemiology, Diagnostic Criteria, Risk Factors and Biomarkers. *Biochemical Pharmacology* 88(4): 640-651.
- Singhrao SK & Olsen I (2019). Assessing the role of *Porphyromonas gingivalis* in periodontitis to determine a causative relationship with Alzheimer's disease. *Journal of Oral Microbiology* 11(1):1563405.
- Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin, Societas Gerontologica Fennican, Suomen Geriatri -yhdistyksen, Suomen Neurologisen Yhdistyksen, Suomen Psykogeriatrisen Yhdistyksen ja Suomen Yleislääketieteen Yhdistyksen asettama työryhmä (2017). Muistisairaudet: Käypähoito -suositus. Suomalainen Lääkäriseura Duodecim. <https://www.kaypahoito.fi/hoi50044>. (Luettu 21.9.2019).
- Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Hammaslääkäriseura Apollonia ry:n asettama työryhmä (2019). Parodontiitti: Käypähoito -suositus. Suomalainen

Lääkäriseura Duodecim. <https://www.kaypahoito.fi/hoi50086#readmore> (Luettu 10.10.2020).

Tanila H, Hiltunen M & Myllykangas L (2018). Alzheimerin taudin patofysiologia -mitä uutta? Duodecim 134:2511-8.

Teixeira FB, Saito MT, Matheus FC, Prediger RD, Yamada ES, Maia CSF ym. (2017). Possible Comorbidity between Oral Chronic Inflammatory Condition and neuroinflammation. Frontiers in Aging Neuroscience 9:327.

Turner PR, O'Connor K, Tate WP & Abraham WC (2003). Roles of amyloid precursor protein and its fragments in regulating neural activity, plasticity and memory. Progress in Neurobiology 70(1):1-32.